

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N° 212
--

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

***INTERET DU DOSAGE DE L'HORMONE LACTOGENE PLACENTAIRE
DANS LA SURVEILLANCE DES GROSSESSES
A RISQUE ELEVE***

par

M. Guy GRAMMARY

Né le 26 Avril 1943 à CAEN -14-

Présentée et Soutenue Publiquement le **22 MAI 1975**

Président: M. le Professeur LEVY

S.P.E.P.S.C.

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N°
--

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

***INTERET DU DOSAGE DE L'HORMONE LACTOGENE PLACENTAIRE
DANS LA SURVEILLANCE DES GROSSESSES
A RISQUE ELEVE***

par

M. Guy GRAMMARY

Né le 26 Avril 1943 à CAEN -14-

Présentée et Soutenue Publiquement le

Président: M. le Professeur LEVY

S.P.E.P.S.C.

FACULTE DE MEDICINE DE CAEN

Année 1975

THESE

Présentée par

DOCTORAT en MEDICINE

(Diplôme d'Etat)

INTENT DE POSTER DE 1 HORA OCTOBRE PLACENTAIRE



DANS LA BIBLIOTHEQUE DES BROSSETES

A RISQUE ELEVE

197

M. GUY GRAMMAY

N° 10 - 1975 - CAEN - 14-

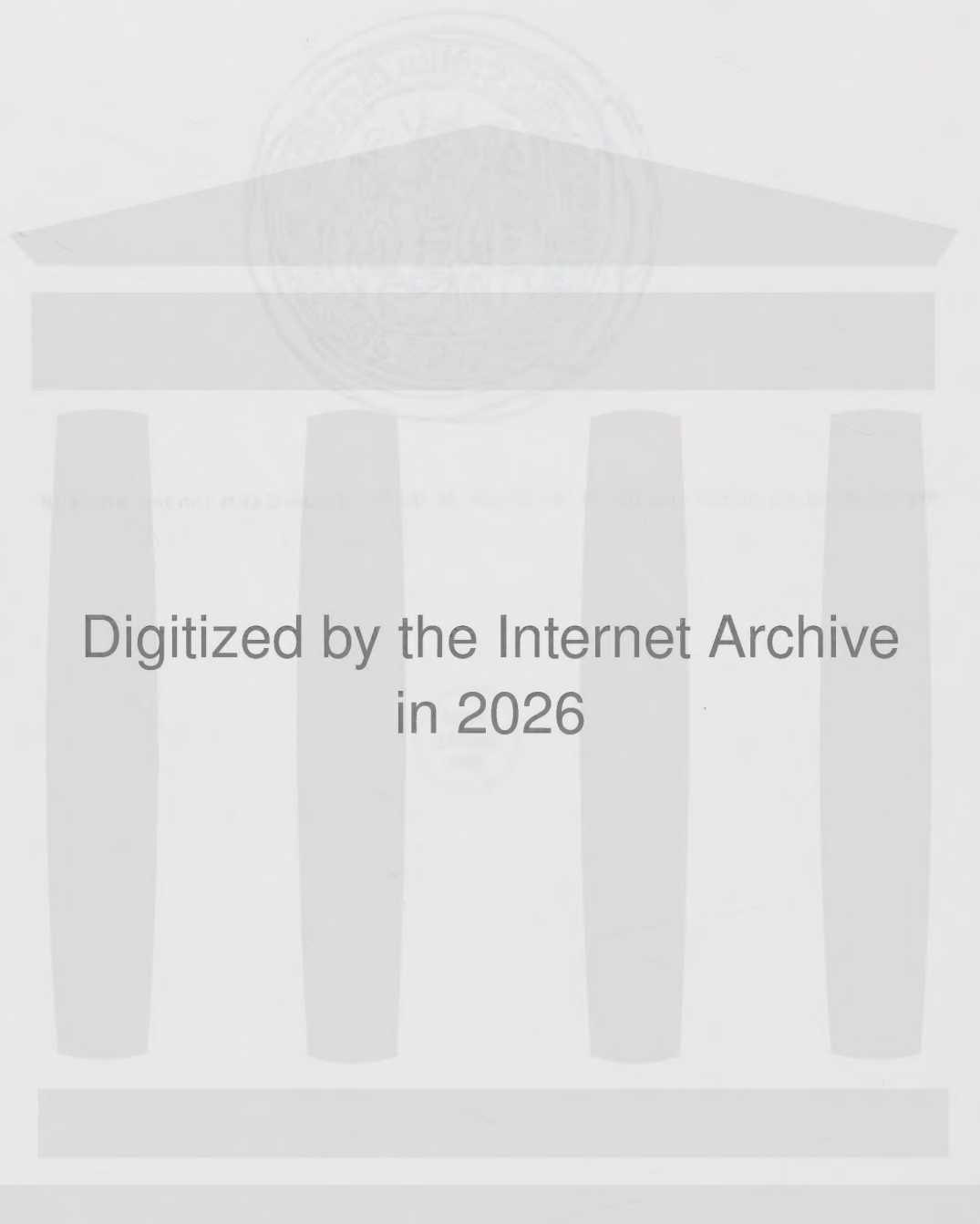
Président de l'Université de Caen

Président de l'Université de Caen

252 REC.



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550824_0024

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique Chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique Médicale
FOUCAULT	Pathologie Expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et Pathologie Chirurgicale B
LEMENAGER	Clinique Médicale A
LEVY	Clinique Obstétricale
LHIRONDEL Jean	Clinique Médicale Infantile
MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
MORIN	Séméiologie Médicale
OLIVIER	Clinique Médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine Opératoire
ROUSSELOT	Anatomie Pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine Générale et Thérapeutique
VILLEY	Clinique Médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSDOWSKY	Biochimie Médicale
IZARD	Histologie et Embryologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie
VENEZIA	Pédiatrie - Génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADAM	Neuro-Chirurgie
AUBRIOT	Orthopédie, Traumatologie
BAZIN	Thérapeutique, Réanimation Médicale
BEUVE-MERY	Médecine Interne
BEZARD	Chirurgie Générale
DAVERNE	Electro-Radiologie
Mlle DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine Préventive et Santé Publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie Générale
HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
Mme LECACHEUX	Maladies Infectieuses
LECHEVALIER	Neurologie
LECOQ	Ophtalmologie
LEYMARIE	Biochimie Médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie Pathologique
MOREL Pierre	Psychiatrie d'Adultes
MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, Obstétrique
POTIER J.C.	Médecine Expérimentale
POTTIER M.	Physiologie
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, Hématologie
VERWAERDE	Thérapeutique
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences Associé)

A MA FEMME,

en témoignage de mon amour.

A MA FILLE SIEGRIED,

A MES PARENTS,

avec toute mon affection.

A MA SOEUR JACQUELINE

A LA MEMOIRE DE MES BEAUX-PARENTS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L E V Y

qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a fait le grand honneur
de la présider.

Il a bien voulu nous accepter comme
élèves et nous faire profiter de son
expérience, de ses connaissances et
de ses qualités humaines.

Qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de notre respectueuse et
profonde reconnaissance.

AUX MEMBRES DU JURY :

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNANDEZ

en hommage reconnaissant pour la bienveillance
de son accueil et des cours qu'il nous a prodigués.
Qu'il en soit vivement remercié.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ MULLER

pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre
travail, pour la qualité de son enseignement et
pour l'accueil chaleureux qu'il nous a toujours
réservé au cours de nos études.

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive
gratitude.

MONSIEUR LE DOCTEUR MOUCHEL

qui a bien voulu nous faire l'amitié de faire
partie du jury.

Qu'il en soit vivement remercié.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE

en remerciement de l'enseignement qu'ils nous ont
dispensé tout au long de nos études.

INTERET DU DOSAGE DE L'HORMONE LACTOGENE PLACENTAIRE
DANS LA SURVEILLANCE DES GROSSESSES A RISQUE ELEVE.

P L A N

I INTRODUCTION	Page 1
II HISTORIQUE	Page 3
III PHYSIOLOGIE DE L'HPL	Page 5
IV DOSAGE DE L'HPL	Page 17
V DOSAGE DE L'HPL DANS LES GROSSESSES NORMALES	Page 28
VI DOSAGE DE L'HPL DANS LES GROSSESSES A RISQUE ELEVÉ	Page 38
VII BIBLIOGRAPHIE	Page 76

I - I N T R O D U C T I O N

Un des plus importants problèmes en obstétrique est l'étude de la fonction du placenta.

Différents chercheurs proposèrent de nombreux paramètres biologiques comme index de la fonction placentaire : ils eurent recours soit à la mesure de certaines activités enzymatiques spécifiques du placenta, mesurables dans le sang de la mère telles que les phosphatase alcaline thermostable, cystine aminopeptidase, diamine oxydase... soit aux dosages d'hormones telles que l'estriol urinaire et l'estradiol plasmatique ou encore aux dosages de la progestérone plasmatique et de son métabolite urinaire ou de l'hormone gonadotrope chorionique.. Mais tous ces travaux ne permirent pas de conclure que l'un de ces paramètres pouvait être considéré comme index fiable de la fonction du placenta.

Aussi lorsque ITO et HIGASHI en 1961, puis JOSIMOVICH et MAC LAREN en 1962 publient leurs résultats sur l'isolement d'une hormone synthétisée essentiellement par le placenta, ayant à la fois des propriétés lutéotrope, somatotrope et lactogénique, de nombreux laboratoires de recherche s'intéressèrent à l'étude de cette hormone afin d'élucider les inconnues qui subsistent encore dans la pathologie gravidique.

Initialement appelée HPL (Human placental lactogen) puis HCS (Human chorionic somatomammotropin) terme plus approprié pour certains, cette hormone fut l'objet de 1961 à 1975 de bon nombre de travaux qui précisèrent ses différentes actions biologiques, ses valeurs au cours des grossesses normales, et son intérêt dans la surveillance des grossesses à risque élevé.

Ce travail sur l' HPL, réalisé au CHR de CAEN dans le service de gynécologie obstétrique du professeur LEVY, repose sur l'analyse de 352 dosages pratiqués uniquement au cours des grossesses à haut risque afin de déterminer dans quelle mesure les valeurs plasmatiques d' HPL revêtent une signification pronostique.

Nous avons pratiqué une série de dosages au cours de grossesses qui se sont déroulées normalement, alors que certains critères nous faisaient présager l'éventualité d'une grossesse à risque élevé... Mais il ne nous a pas été possible d'établir la courbe des valeurs normales d' HPL plasmatique et de leurs variations physiologiques limites, étant donné le faible nombre d'évaluation dans ce domaine.

Comme courbe de référence standard, nous avons utilisé celle que nous a communiqué "THE RADIO CHEMICAL CENTRE" d' AMERSHAM, fournisseur de la trousse nécessaire au dosage radioimmunologique de l'hormone.

II - HISTORIQUE

Dès 1933, la présence dans le placenta d'une substance à activité lactogène avait été suspectée par SELYE (45). En 1936, EHRHARDT fut le premier à démontrer une activité de type prolactine dans les extraits placentaires des mammifères (18). ASTWOOD et GREEP en 1938 (45), puis GARDEN et ALLEN (1942) retrouvèrent cette même activité et démontrèrent par ailleurs une action lutéotrophique placentaire, laquelle était confirmée par les travaux d'EVERIL en 1950 (60) en maintenant des grossesses par des extraits placentaires à des rates hypophysectomisées. De même l'excrétion urinaire d'un composé à effet lactogène a été rapportée par COPPEDGE et SEGALOFF 1951 (15).

Le sujet revient sur la scène de l'actualité avec les travaux japonais : ITO et HIGASHI (38) entre 1953 et 1961 réalisèrent l'isolement à partir du placenta humain d'une fraction protéique à activité lactogène, alors que FUKUSHIMA en 1961 (26) démontrait l'existence d'une activité somatotrope dans le placenta et le sang retroplacentaire.

Ainsi les fonctions lactogénique, lutéotrophique et somatotrophique du placenta furent successivement mises en évidence.

Mais le mérite revient à JOSIMOVICH et MAC LAREN qui travaillant indépendamment des travaux japonais isolèrent en 1962 (40) 1963 (41) une protéine placentaire présente dans le sang de femme enceinte et proche chimiquement ainsi que immunologiquement de l'hormone de croissance (HGH) et rattachèrent ces trois actions à une seule hormone protidique. Ils lui donnèrent le nom d' HPL "Hormon placental lactogen".

4

Ultérieurement, ces études se sont poursuivies dans les laboratoires de FRIESEN (23) et de GRUMBACH et KAPLAN (45) qui tout en faisant l'isolement et la purification de cette hormone mirent au point une méthode de dosage radioimmunologique (32). Ces auteurs ont trouvé HPL chez des femmes portant une môle hydatiforme tandis que FRANTZ et ses collaborateurs (22) l'ont isolé chez des sujets atteints de tumeur trophoblastique.

La diversité des propriétés biologiques de l' HPL et les inconnues qui subsistent dans la détermination de sa fonction ont introduit des variations sur la terminologie à employer.

L'hormone a reçu les noms suivants :

- HPL ou Human Placental Lactogen
(JOSIMOVICH - MAC LAREN) (1962)
- CGP ou Chorionic growth hormone prolactin
(KAPLAN et GRUMBACH) (1964) (45)
- PP ou Placental protein
(FRIESEN) (1965)
- PPP ou Purified placental protein
(FLORINI) (1966) (19)
- HCS ou Human chorionic somatomammotropin
(LI - GRUMBACH - KAPLAN) (1968) (52)
- HPL (Symposium CIBA - 1971)

Ces deux dénominations HPL ou HCS sont diversement rencontrées dans la littérature. Dans cet exposé, nous utiliserons la terminologie initiale HPL étant donné l'habitude du service, néanmoins le terme de Hormone chorionique somatomammotrophine (HCS) rend mieux compte des différentes activités biologiques de cette hormone protéique d'origine placentaire.

III - P H Y S I O L O G I E D E L' H P L

I - Isolement - Purification :

FUKUSHIMA (1961) (26) fut le premier à réaliser l'isolement d'une hormone somatotrophique à partir du placenta par précipitation dans le sulfate d'ammonium. Lors de la même année, ITO et HIGASHI (38) utilisant la même méthode, identifièrent une substance ayant des propriétés semblables à la prolactine.

JOSIMOVICH et MAC LAREN utilisant une variante de la méthode précédente, avec en plus élution à travers une colonne d' Amberlite CG 50, puis précipitation et fractionnement à l'alcool, furent les premiers à isoler l' HPL et révélèrent une réaction immunochimique croisée en présence de la somathormone humaine (40).

COHEN et COLL (11) firent appel à la chromatographie d'un extrait placentaire sur colonne de DEAE cellulose avec une élution par NaCl suivie d'une purification sur Sephadex G 75.

Par la suite, de nombreuses modifications furent apportées grâce à FLORINI (19) FRANCHIMONT (21) FRIESEN (23) BECK et COLL (4).

CATT et COLL (1967) (8) complétèrent la purification de l' HPL par électrophorèse sur disque de polyacrylamide.

II - Structure :

On sait actuellement que l' HPL est un polypeptide.

Son poids moléculaire a été évalué à 30.000 par FRIESEN (23), à 38.000 par FLORINI (19), à 21.600 par LI (53) et d'après ALOJ et EDELHOCH (2) à 24.500 (pH 7,9) et à 22.000 (pH 10,6).

Très récemment, grâce aux travaux de BEWLEY (6), LI (54) NIALL (58) et SHERWOOD et COLL (71), la séquence des résidus d'acides aminés qui composent l' HPL a été arrêté (Figure I).

L'hormone existerait dans le plasma sous forme de dimère (25). Le monomère est un polypeptide de 191 résidus d'acides aminés (6). Le résidu n° 1 est la Valine qui porte le NH₂ terminal et la position 191 est occupée par le résidu phenylalanine qui porte le COOH terminal. Il existe deux ponts disulfures entre demi-résidus cystine l'un reliant les positions 53 et 165, l'autre les positions 182 et 189. La parenté de l' HPL avec l' HGH est frappante puisque les deux hormones possèdent une structure séquentielle très voisine faite de 183 positions homologues ; la similitude avec la prolactine hypophysaire humaine n'a pu être encore approfondie, puisque la structure complète de cette dernière n'est pas connue ; par contre une communauté de structure de près de 60 % a été montrée avec la prolactine hypophysaire ovine (6).

Se basant sur le fait que HPL et HGH présentaient une communauté de structure, SHERWOOD et COLL (70) en conclurent que ces deux hormones possédaient une communauté antigénique. Cet auteur suppose que les deux protéines sont probablement des descendants d'un polypeptide ancestral commun et que au cours de l'évolution, ces molécules auraient été modifiées par des substitutions génétiques.

Mais dès 1962, JOSIMOVICH et COLL (40) avaient montré qu'il existait une réaction croisée entre anticorps anti HPL et HGH et émi-
rent l'hypothèse en 1968 que les propriétés somatotrope et lactogénique étaient en relation avec les différents sites antigéniques de la molécule hormonale.

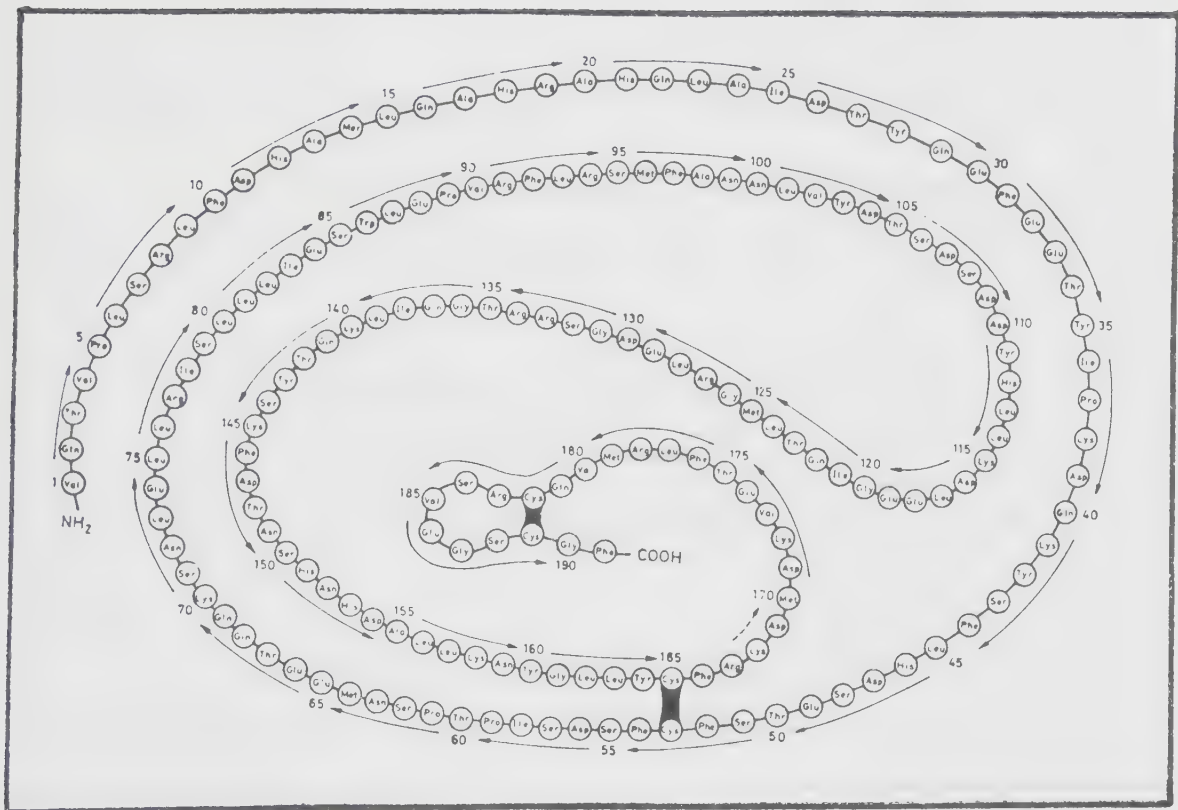


FIGURE I

Structure de la molécule de HPL

BECK et COLL (3) retrouvèrent cette réaction croisée entre HPL et HGH, et leurs conclusions permirent d'établir que HGH et HPL sont des antigènes différents tout en partageant certains groupes antigéniques communs.

III - Lieu de sécrétion :

Le mérite revient à SCIARRA et COLL (67) d'avoir les premiers localisé l' HPL au niveau du cytoplasme du syncytium des villosités placentaires, en utilisant la technique de fluorescence de COONS.

La preuve de l'origine trophoblastique fut apportée par GRUMBACH et KAPLAN (33) en cultivant in vitro des villosités placentaires.

Des observations cliniques de môle (65) et de choriocarcinome de testicule (22) démontrèrent d'une façon indirecte que l' HPL était d'origine trophoblastique et qu'elle n'était donc pas d'origine foetale.

Récemment DE IKONICOFF et COLL (37), grâce à la technique d'immuno-histoenzymologie à la peroxydase confirmèrent que l' HPL était bien synthétisée et secretée uniquement par les villosités placentaires du syncytiotrophoblaste sans aucune intervention du cytotrophoblaste.

Néanmoins, les travaux de BRUCE et COLL (7) révélèrent la présence en faible quantité d' HPL dans certaines tumeurs d'origine non trophoblastique comme les carcinome pulmonaire, hépatome, etc .. Ces observations ont déclenché des investigations qui paraissent établir la réalité d'une production d' HPL ectopique.

IV - Métabolisme :

A - Sécrétion -

L'hormone lactogène placentaire est sécrétée par le syncytiotrophoblaste directement dans la circulation maternelle à des taux croissants jusqu'au terme de la grossesse (52).

Elle est présente dans le sérum maternel dès la 5^e semaine d'aménorrhée gravidique (SPELLACY) (76). Cependant, des progrès dans la purification des préparations d' HPL de référence et dans la mise au point de tests radioimmunologiques ont permis de la détecter à partir de la troisième semaine de gestation (78).

Sa demi-vie dans le sérum maternel a été diversement estimée selon les auteurs : 30' pour SAMAAAN (63), 18' pour BECK et COLL (5) puis à 13' (63). Cette brièveté de la demi-vie implique une synthèse considérable, synthèse qui augmente pendant la grossesse par accroissement de la masse placentaire. La concentration varie de 2 à 10 mg pour 100 g de tissu placentaire selon l'âge gestationnel (43).

Selon les auteurs et la technique utilisée, le taux moyen en fin de grossesse se situe dans une zone large comprise entre 2 et 25 microgrammes par millilitre de plasma. La production journalière à terme a été évaluée entre 3 et 12 g par BECK (4), 1,4 à 4 g par SAMAAAN (62) et 1,03 à 1,78 g par KAPLAN (47).

Des études isotopiques (24) ont permis d'affirmer que l' HPL avait un cycle de reconstitution rapide et qu'elle constituait l'une des principales hormones synthétisées par le placenta. Ses taux plasmatiques peuvent atteindre 1.000 fois ceux de HGH (52).

Bien que les taux d' HPL soient élevés dans la circulation maternelle, ils sont extrêmement bas dans certains compartiments comme le sang du cordon et les urines de première miction du fœtus.

1 - Sang du cordon :

2 % des taux sériques pour	LEBECH (49)
1,4 % " "	pour SELENKOW (69)
0,1 à 4 % " "	pour EZES et COLL (10)
0,1 % " "	pour KELLER (45)

2 - Urines de première miction foetale :

EZES et COLL (10) les estiment à quelques nanogrammes par millilitre.

Quant à la concentration d' HPL dans le liquide amniotique, certains auteurs l'évaluent à 20 % de la concentration plasmatique, entre 30 et 38 semaines (TALBERG et COLL) ou à 10 % (10). Pour expliquer ce fait, COHEN (12) propose deux hypothèses : l' HPL fabriquée par le placenta est transportée vers le fœtus qui l'élimine dans le liquide amniotique sans réabsorption, ou bien elle est directement déversée dans le liquide amniotique à travers le chorion sans passer par le fœtus.

Pour notre part, nous n'avons pu réaliser les dosages dans ces différents compartiments ; la trousse nécessaire au dosage radio-immunologique fournie par le Radio Chemical Centre ne permet d'apprécier que les taux d' HPL dans le sérum maternel.

A la différence de HGH, il n'existe pas de cycle nycthemeral ni d'influence notable de l'alimentation, de l'exercice physique (20) ou des taux de glucose sanguin (SPELLACY) (74) AJABOR (1). Néanmoins, dans ce dernier domaine, il a été démontré récemment qu'il existait une relation inverse entre le taux de la glycémie et celui de l' HPL lors des épreuves d'hyperglycémie provoquée et de test de tolérance à l'insuline (9).

B - Excrétion -

GRUMBACH et COLL ont dosé radioimmunologiquement l' HPL dans les urines et ont comparé les résultats obtenus avec ceux obtenus dans le sérum. Leurs conclusions révélèrent que seule une fraction de la production journalière d' HPL est retrouvée dans les urines : environ 0,001 % dans le dernier trimestre de la grossesse (33) ; d'où le peu d'intérêt qu'affectent tous les auteurs à pratiquer le dosage d' HPL dans ce compartiment.

Cette faible proportion d' Hormone lactogène placentaire dans les urines pourrait s'expliquer lors de sa dégradation dans l'organisme par la production de métabolites non décelables par les méthodes radioimmunologiques utilisées actuellement, ou que cette dégradation passerait par une chaîne qui n'emprunterait que faiblement la voie renale (10) .

V - Activités Biologiques :

A - Effets biologiques -

L'hormone lactogène placentaire a trois effets biologiques principaux : luteotrophique, mammotrophique et lactogénique, et somatotrope, d'où l'appellation d'hormone chorionique somatomammotrophique préconisée par certains (52) comme plus appropriée. Néanmoins, bien que ces effets soient assez évidents chez les animaux de laboratoire, ils le sont beaucoup moins dans l'espèce humaine.

1 - Effet Luteotrophique :

Chez l'animal, l' HPL a un effet luteotrophique. En effet, l'injection d'extraits placentaires ou la transplantation de tissu placentaire chez des rates pseudo-gestantes hypophysectomisées prolongent et maintiennent la fonction du corps jaune (JOSIMOVICH) (41). Cette action a été confirmée indirectement par EL TOMI et COLL (17).

Dans l'espèce humaine, cet effet lutéotrophique semble très douteux, car sa sécrétion ne commence que vers la 5ème semaine de gestation et devient abondante quand le corps jaune n'est plus indispensable à la poursuite de celle-ci.

2 - Effets mammotrophique et lactogénique :

De longue date, ces effets sont bien établis chez l'animal : l'injection d' HPL dans la glande mammaire déclenche la lactation chez des rates pseudo-gestantes (40), entraîne l'augmentation de la quantité de lactose produite et l'apparition de lait dans les canaux galactophores (21).

Associée à l'insuline, l' HPL stimulerait la synthèse de la caséine, de la lactalbumine et de la bêta lactoglobine dans les cellules épithéliales mammaires formées lors d'une culture d'organe (20).

Bien que l' HPL possède une action lactogénique, cette action est bien inférieure à celle de la prolactine (10 fois environ),

Dans l'espèce humaine, certains cas cliniques illustrent l'effet mammotrophique de l' HPL ; elle peut être responsable de développement mammaire et de lactation normale pendant et après la grossesse de naines hypophysaires (81), et de gynécomastie dans les cas de choriocarcinomes du testicule.

De même l' HPL exercerait une action mammotrophique lors de la grossesse normale en agissant en synergie avec les oestrogènes et la progestérone et en participant peut-être avec ces hormones à l'inhibition de la sécrétion de prolactine hypophysaire. Après l'accouchement, la levée de l'inhibition prolactinique pourrait être assurée partiellement par la chute rapide du taux d' HPL circulante (57). Mais ce ne sont que des hypothèses qui restent à démontrer.

3 - Effet somatotrope :

Cet effet somatotrope a été démontré chez l'animal sur les tissus hépatique, erythropoietique (JEPSON) (39) et adipeux (action complexe lipolytique et néoglycogénèse) (RIGGI) et surtout sur le squelette (croissance épiphysaire) (KAPLAN) (45) et le pancréas (augmentation de la synthèse, de la concentration et de la sécrétion d'insuline par les ilots de langerhans hypertrophiés).

Dans l'espèce humaine, l'effet somatotrope se manifeste essentiellement au niveau des différentes actions métaboliques de l' HPL.

B - Actions Métaboliques -

1 - Métabolisme protéique :

L' HPL détermine une accentuation de la synthèse protéique avec bilan azote positif, une rétention de potassium et de phosphore ainsi qu'une excrétion accrue de calcium (33). On note également une augmentation de la rétention d'acides aminés chez l'animal après administration d'hormone (BURT).

2 - Métabolisme lipidique :

L' HPL entraîne la mobilisation et l'augmentation des taux plasmatiques des acides gras et des triglycérides pendant la grossesse. Leurs utilisations préférentielle par les tissus va créer ainsi un état d'insulino résistance et épargner le glucose maternel.

3 - Métabolisme glucidique :

L' HPL exerce un effet diabétogène mais de façon complexe en créant d'une part un hyperinsulinisme par action langerhansienne directe et d'autre part une résistance périphérique à l'action de l'insuline qui est secondaire à l'élévation des acides gras libres.

VI - Interprétation du rôle de l' HPL :

Les deux premiers trimestres de la gestation sont caractérisés par une mise en réserve de lipides et une utilisation normale du glucose chez la femme enceinte. Pendant le dernier trimestre de la gestation apparaissent une diminution de la tolérance au glucose, une insensibilité des tissus à l'insuline et une mobilisation des réserves lipidiques stockées au préalable.

Chez la femme en fin de gestation (30 à 40 semaines), la glycémie et l'amino-acidémie sont plus basses, alors que les concentrations en acides gras, en triglycérides et en insuline (12) sont plus élevées que chez la femme non gestante.

Ainsi, le glucose et les acides aminés seraient utilisés activement par le fœtus, alors que l'organisme maternel orienterait son métabolisme vers une utilisation accrue des substrats lipidiques.

Cette adaptation métabolique permettrait à l'organisme maternel de fournir au fœtus les substrats énergétiques nécessaires à sa croissance rapide en fin de gestation.

Il existe donc de bonnes raisons de penser que l'hormone lactogène placentaire joue un rôle important dans cette adaptation métabolique (34).

VII - Relations avec les autres hormones :

L'allure des courbes de sécrétion de HCG et HPL au cours de la grossesse est tout à fait distincte. En début de gestation, les taux d' HCG sont élevés alors que ceux d' HPL sont à peine détectables. Ultérieurement, la sécrétion d' HPL suit une progression croissante jusqu'à terme, alors que celle d' HCG diminue. Etant donné que l' HCG possède une action lutéinisante essentiellement, tout se passe comme si son rôle consistait à assurer l'implantation et la survie de

l'oeuf fécondé. Ceci assuré, le placenta modifierait par la suite l'orientation de sa production en favorisant l' HPL jusqu'à la fin de la grossesse (12).

On sait que l'hormone de croissance (HGH) n'est pas indispensable à la survenue et au maintien de la grossesse (FRYSON et COLL) : en effet, la grossesse chez des naines hypophysaires se déroule normalement.

HPL et HGH étant proches immunologiquement et chimiquement ont entre elles une similitude d'actions, notamment en ce qui concerne l'effet somatotrope. Cependant dans ce domaine l'action de l'HPL est beaucoup plus faible que celle de l'hormone de croissance hypophysaire (1.000 fois moins importante). Mais la seule présence d' HPL multiplie par trois ou quatre l'activité de HGH. Cette potentialisation de l'action de HGH pourrait être due soit à un retard de dégradation de l'hormone de croissance hypophysaire, soit à une saturation de certains de ses sites tissulaires, augmentant ainsi la quantité d' HGH circulante active (42).

Certains travaux comme ceux de SAMAN (64) et de SPELLACY (75) laissent supposer que l'hormone lactogène placentaire interviendrait par un mécanisme de contrôle de la sécrétion de HGH. Les dosages radio-immunologiques ont révélé, à la différence de ce qui se passe pour l' HPL, que le taux plasmatique de HGH diminue au cours de l'évolution de la grossesse, et en particulier dans le dernier trimestre. Le comportement de l' HPL au stimulus de sécrétion de HGH (test à l'arginine par exemple) montre que l' HPL n'est pas sensible à ces facteurs. Ainsi, la diminution de HGH peut-elle être interprétée comme la conséquence d'un blocage plus ou moins prononcé du contrôle hypothalamique de la sécrétion et de la libération d' HGH. Cette action sur la HGH aurait une conséquence métabolique importante : elle éviterait "la possibilité d'effets de type acromégalique" qui

entraînerait chez la femme une hypersécrétion d'hormone de croissance hypophysaire (30).

En conclusion, l' HPL apparait comme une hormone d'origine placentaire capable d'assurer un équilibre endocrinien et métabolique propre à l'état gestatif.

IV - D O S A G E D E L ' H P L

I - Principe Général :

La mise au point des méthodes de dosage basées sur la radio immunologie a permis l'étude des hormones protéiques plasmatiques qui sont pour la plupart antigéniques.

Le principe de la méthode radioimmunologique repose sur la mise en compétition pour les sites de fixation d'un anticorps spécifique, d'une hormone de référence et de cette même hormone marquée par un radioisotope, cette dernière devant servir de détecteur. Lorsque l'équilibre est atteint après un certain temps d'incubation, il faut passer à la deuxième opération consistant à séparer les molécules d'hormone restant en solution (fraction libre), des molécules d'hormone qui se sont fixées à l'anticorps (fraction liée).

L'établissement d'une courbe standard sera obtenu en établissant le rapport de l'activité de la fraction liée sur la fraction libre, en fonction des concentrations connues de l'hormone de référence. Le taux plasmatique d'un échantillon inconnu est apprécié en comparaison des effets obtenus sur le même système rapporté à la courbe standard.

II - Application au dosage de l' HPL :

Les trousse commercialisées actuellement par différents laboratoires permettent de réaliser le dosage radio immunologique de l' HPL selon le principe précédent. Elles contiennent en effet tous les réactifs nécessaires à ce dosage : HPL marquée par I 125, HPL standard purifiée, anticorps anti HPL.

Bien que certains chercheurs ont proposé d'autres méthodes immunologiques (78), la radioimmunologie reste la méthode la plus universellement utilisée avec néanmoins certaines variantes selon les auteurs. Les différences portant sur le degré de pureté de l'hormone de référence, sur les modalités de marquage de l'hormone traceuse et surtout sur la méthode de séparation de l'hormone libre du complexe antigène anticorps.

III - Technique personnelle :

Tous nos dosages furent réalisés dans le laboratoire de Biophysique Radioisotope du CHR de CAEN (Professeur FERNANDEZ) par Mesdames NOTINI, STROBEL et Mademoiselle ODET, à qui nous adressons de vifs remerciements pour leur précieuse collaboration technique.

A - Prélèvement -

Tous les prélèvements furent effectués dans le service de gynécologie obstétrique du CHR de CAEN (Professeur LEVY), chez des femmes à jeun (entre 8 et 9 heures), sélectionnées comme présentant une grossesse à risque élevé. 5 ml de sang ont été collectés dans des tubes à prélèvement contenant de l'héparine, puis les prélèvements furent envoyés immédiatement au laboratoire où ils étaient immédiatement centrifugés et conservés au congélateur (- 20°) jusqu'à la réalisation du dosage.

B - Réalisation du dosage -

1 - Matériel - Méthodes -

Pour tous les dosages, nous avons utilisé la trousse commercialisée par le Radio Chemical Centre (AMERSHAM-ENGLAND) qui contient tous les réactifs lyophilisés, permettant l'évaluation des taux plasmatiques d' HPL compris entre 0,02 et 10,8 mcg/ml.

- HPL iodée par I 125 selon la méthode de GREENWOOD et COLL (31) contenant approximativement 10 mc Ci I 125 à la date de fabrication.
- Antisérum de lapin anti HPL
- HPL standard purifié
- Diluant HPL libre
- Substance tampon

Tous ces constituants seront gardés au réfrigérateur à une température de 2° à 4° C et devront être utilisés dans les 6 à 8 semaines suivant la date de réception de la trousse.

Le titrage de l' HPL plasmatique est réalisé avec les mêmes réactifs mais avec des protocoles différents suivant l'âge de la grossesse ainsi que le montre la figure II.

	PROTOCOLE A	PROTOCOLE B	PROTOCOLE C
maines de station	22 - 40	11 - 21	7 - 10
rie de leurs étudiées	1,5 - 10,8	0,25 - 1,5	0,02 - 0,5
rie de valeurs la précision ra maximum	3 - 6	0,35 - 1	0,02 - 0,25

FIGURE II

Choix du protocole de dosage en fonction de l'âge gestationnel

Le protocole A permettra le dosage de l' HPL pendant le 3e et une partie du 2e trimestre pour une série de valeurs comprises entre 1,5 et 10,8 mcg/ml, alors que les protocoles B et C seront utilisés pendant la première partie de la grossesse pour des valeurs comprises respectivement entre 0,02 - 0,5 (protocole C) et 0,25- 1,5 (protocole B).

2 - Principales Etapes du Dosage -

A - Manipulations préliminaires -

Certaines manipulations sont nécessaires avant la réalisation du dosage proprement dit :

1) Reconstitution des Réactifs lyophilisés :

Les réactifs sont reconstitués avec de l'eau distillée (Figure III)

REACTIFS	EAU DISTILLEE	PREPARATION OBTENUE
HPL I 125	30 ml	Solution HPL I 125
Anti HPL	10 ml	Anti HPL concentré
Diluant HPL libre	5 ml	Diluant HPL libre
Substance tampon	30 ml	Solution tampon (pH 7,4)
HPL Standard (4 flacons)	500 mcl chaque flacon	HPL Standards (4 flacons)

Préparation des réactifs contenus dans la trousse de dosage.

2) Préparation des solutions standards :

Cette préparation n'est pas nécessaire pour le Protocole A alors qu'elle est requise pour les Protocoles B et C.

Elle consiste à obtenir des dilutions doubles de solution standard d' HPL en utilisant quatre tubes contenant chacun 200 mcl de diluant HPL libre. Après avoir ajouté 200 mcl de solution standard dans le premier tube, et après passage au vortex, on prélève 200 mcl de la solution obtenue pour les déposer dans le tube suivant. On continue cette opération jusqu'au dernier tube pour obtenir des dilutions de l'ordre de : 0,5 (1/2), 0,25 (1/4), 0,125 (1/8) et 0,0625 (1/16).

Par exemple, si les solutions standards contiennent 3 mcg/ml (Protocole B) ou 1 mcg/ml d' HPL (Protocole C), les concentrations de solutions standards diluées seront respectivement :

- Protocole B : (3 mcg/ml x dilution) : 1,5 - 0,75 - 0,375 - 0,1875
mcg/ml
- Protocole C : (1 mcg/ml x dilution) : 0,5 - 0,25 - 0,125 - 0,0625
mcg/ml

Le diluant HPL libre utilisé seul correspond à la concentration ZERO des solutions standards.

3) Préparation du sérum Anti HPL :

Le sérum anti HPL concentré est dilué avec la solution tampon suivant un rapport qui est différent selon le protocole choisi.

- Protocole A : 1/2
- Protocole B : 1/10
- Protocole C : 1/45

B - Technique du dosage proprement dit :

La technique est différente selon que l'on s'adresse au Protocole A ou aux Protocoles B et C.

Il faut souligner que chaque détermination se fera en double exemplaire et que l'ordre des étapes de dosage doit être rigoureusement suivi (FIGURE IV).

- Première étape : Déposer 50 mcl de solution standard ou du prélèvement à doser dans les tubes correspondants.
- Deuxième étape : Différence dans les manipulations selon le protocole choisi :

- Protocole A :

Ajouter 500 mcl d' HPL iodée dans tous les tubes, puis 500 mcl d'antisérum A suivi d'une incubation de 30 minutes à la température ambiante.

PROTOCOL A

TUBE N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1 mcg HPL/ml		50	50									
3 " "			50	50								
6 " "					50	50						
10 " "							50	50				
Prélèvement 1									50	50		
Prélèvement 2											50	50
etc....												
HPL iodée					500							
Anti sérum A					500							
Incubation 30'												

FIGURE IV a ,

TECHNIQUE DE DOSAGE SELON LE PROTOCOLE A

PROTOCOLES B et C

TUBE N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Prot. B														
Prot. C														
0 mcg/ml	0 mcg/ml	50	50											
0,1875	0,0625		50	50										
0,375	0,125			50	50									
0,75	0,25					50	50							
1,5	0,5						50	50						
Prélèvement 1									50	50				
Prélèvement 2											50	50		
etc...													50	50
Anti sérum B ou C						500								
Incubation 1 heure														
HPL iodée						500								
Incubation 1 heure														

FIGURE IV b

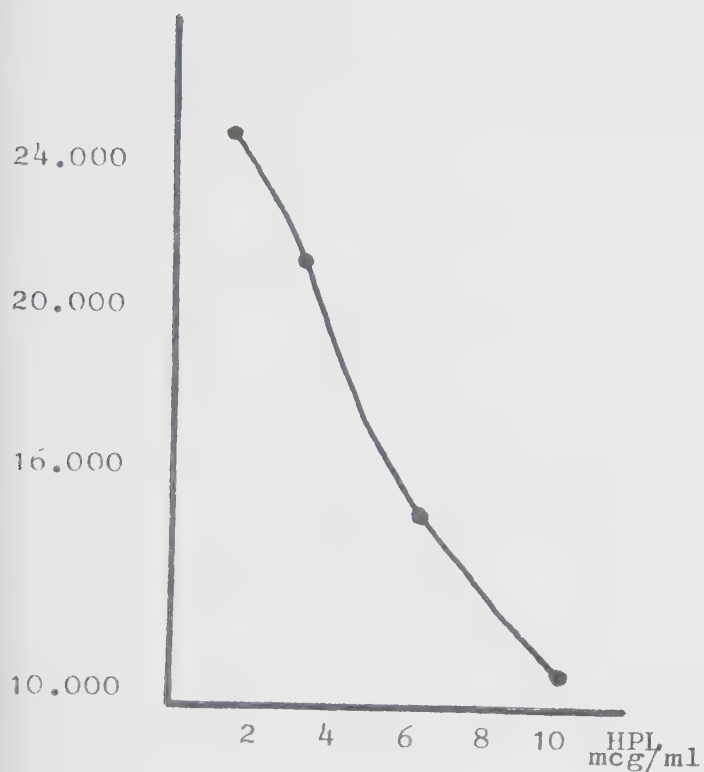
TECHNIQUE DE DOSAGE SELON LES PROTOCOLES B OU C

- Protocoles B et C :

Ajouter 500 mcl d'antisérum B ou C suivi d'une incubation d'une heure à la température ambiante, puis 500 mcl d'HPL iodée suivi d'une incubation d'une heure à la température ambiante.

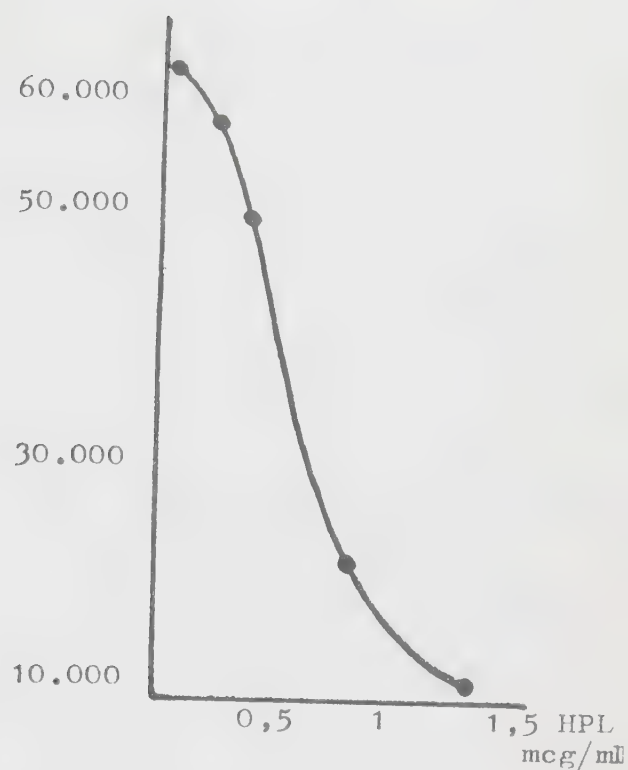
- Troisième étape : Séparation entre la fraction liée à l'anticorps et la fraction libre en ajoutant 2 ml d'alcool dans tous les tubes.
- Quatrième étape : Placer tous les tubes à la centrifugeuse (3.000 tours minute) pendant cinq minutes et élimination du surnageant à l'aide d'une pipette Pasteur ou par aspiration.
- Cinquième étape : Comptage du précipité dans un cristal puits pendant 15 à 40 secondes de façon à obtenir 10.000 coups dans les tubes 7-8 (Protocole A) ou dans les tubes 9-10 (Protocoles B et C).
- Sixième étape : Etablissement de la courbe standard sur papier millimétré selon les protocoles (FIGURE V).
 - Ordonnées : Moyenne des coups émis par les précipités des tubes standards.
 - Abcisses : Concentration d'HPL dans les solutions standards.
- Septième étape : Evaluation du taux d' HPL dans les prélèvements : connaissant la moyenne des coups émis par les précipités des prélèvements, on pourra lire directement sur la courbe standard les concentrations d' HPL contenues dans ces dits prélèvements.

Comptage moyen du
précipité



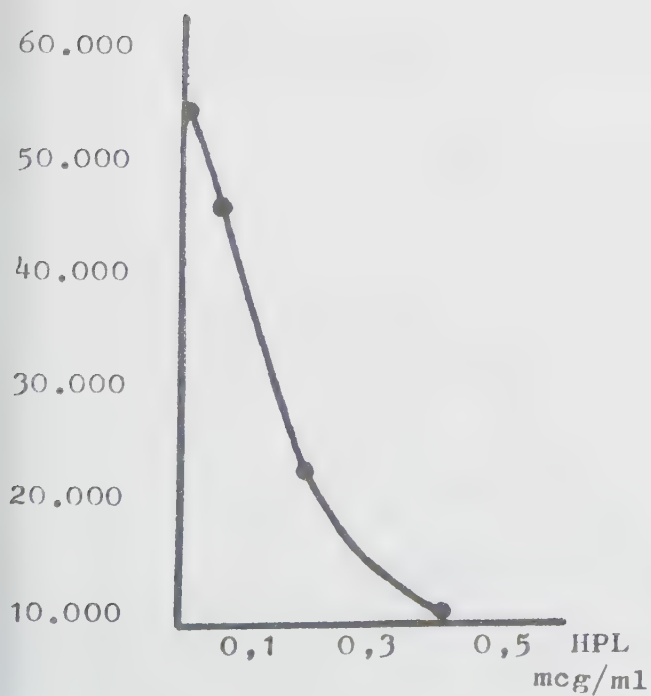
PROTOCOLE A

Comptage moyen du
précipité



PROTOCOLE B

Comptage moyen du
précipité



PROTOCOLE C

FIGURE V

Etablissement de la courbe
standard selon les protocoles

IV - Limites de la Méthode :

L'interprétation du résultat d'un dosage d'hormone lactogène placentaire dépend de nombreux facteurs et notamment de la qualité de la méthode utilisée qui va nous intéresser ici plus particulièrement.

Trois paramètres ont une incidence certaine sur la valeur du dosage : Spécificité de l'anticorps, nature de l'hormone étalon, mode de séparation de l'hormone libre du complexe antigène anticorps.

1 - Spécificité de l'anticorps -

BECK (4) en 1965 avait préconisé l'utilisation d'un anticorps anti HGH pour doser l' HPL. Actuellement, tous les antisérums sont obtenus par immunisation d'un animal (cobaye, chèvre, lapin : Radio Chemical Centre) contre l' HPL elle-même.

Cependant, les anticorps anti HPL et les anticorps anti HGH ont une réaction immunologique croisée avec l'hormone hétérologue. Mais le taux de croisement est faible, environ 1/1.000 (61), d'où l'intérêt de pratiquer le dosage immunologique de l'hormone lactogène placentaire à des dilutions élevées pour rendre la concentration d' HGH négligeable pour l'anticorps anti HPL.

2 - Nature de l' Hormone Etalon -

Il n'existe pas actuellement d'hormone étalon international d' HPL bien que l' OMS distribue un étalon provisoire. En France, on dispose de plusieurs hormones de référence qui sont commercialisées par différentes firmes.

- Etalon provisoire de l' OMS (MRC 70/44)
- Hormone purifiée du NIH.

- Standard SCLAVO distribué par le C.E.A.
- HCS standard (PHADEBAS HCS - PHARMACIA)
- HPL standard (RADIO CHEMICAL CENTRE)

Ainsi, on ne peut confronter deux statistiques provenant de deux laboratoires différents si l'on n'est pas informé de la nature de l'hormone étalon utilisée.

3 - Méthode de Séparation -

De nombreuses méthodes de séparation furent proposées :

- Adsorption de l'hormone marquée libre sur charbon - dextran (SAXENA) (65).
- Microfiltration sur membrane oxoid (10)
- Immunoprécipitation par un anticorps anti gamma globuline
Méthode qui respecte l'intégrité du complexe hormone - anticorps et qui peut être réalisée soit en phase solide, soit en phase liquide (GASPARD) (27).
- Précipitation du complexe antigène - anticorps :
 - Par relargage au sulfate d'ammonium, dioxane
 - Pour notre part, nous avons utilisé la précipitation par des solvants organiques, à savoir l'alcool : cette méthode rend insoluble le complexe antigène - anticorps qui de ce fait est facilement séparé de l'hormone restée en solution dans le surnageant. C'est une méthode rapide (2 à 3 heures) mais qui impose des conditions strictes d'emploi, si l'on ne veut pas courir le risque de détruire une partie du complexe.

En conclusion, la technique de dosage de l'hormone lactogène placentaire préconisée par le Radio Chemical Centre d' AMERSHAM nous a donné entière satisfaction tant sur le plan de la réalisation du dosage que sur la reproductibilité (première partie de la grossesse 3,7 - 6,1 %. Deuxième partie de la grossesse : 3,3 - 6,5 %).

V - DOSAGE DE L' HPL DANS LES GROSSESSES NORMALES

I - TAUX D' HPL PLASMATIQUE PENDANT LA GROSSESSE :

Notre étude sur l'Hormone lactogène placentaire a consisté uniquement à rechercher si les variations de cette hormone dans le plasma revêtaient un certain intérêt au cours des grossesses à risque élevé. Aussi, nous n'avons pas sélectionné pour le dosage de l' HPL les patientes qui n'ont pas présenté de modification pathologique au cours de leur grossesse.

Nous avons pu établir la courbe de concentration normale d' HPL plasmatique (Figure VII) à partir des 254 estimations que le laboratoire du Radio Chemical Centre a réalisées au cours de grossesses normales. Leurs résultats sont résumés dans la figure VI.

Semaines de Gestation	Valeurs Extrêmes
8 à 11 semaines	0,05 - 0,74 mcg/ml
12 à 14 semaines	0,073 - 1,56 mcg/ml
15 à 17 semaines	0,33 - 2,80 mcg/ml
18 à 20 semaines	0,64 - 3,40 mcg/ml
21 à 23 semaines	0,92 - 4 mcg/ml
24 à 26 semaines	2 - 5,5 mcg/ml
27 à 29 semaines	2,75 - 7,3 mcg/ml
30 à 32 semaines	3,75 - 9 mcg/ml
33 à 35 semaines	3,9 - 10,25 mcg/ml
36 à 38 semaines	4,5 - 10,80 mcg/ml
39 à 40 semaines	4,5 - 10,85 mcg/ml

FIGURE VI

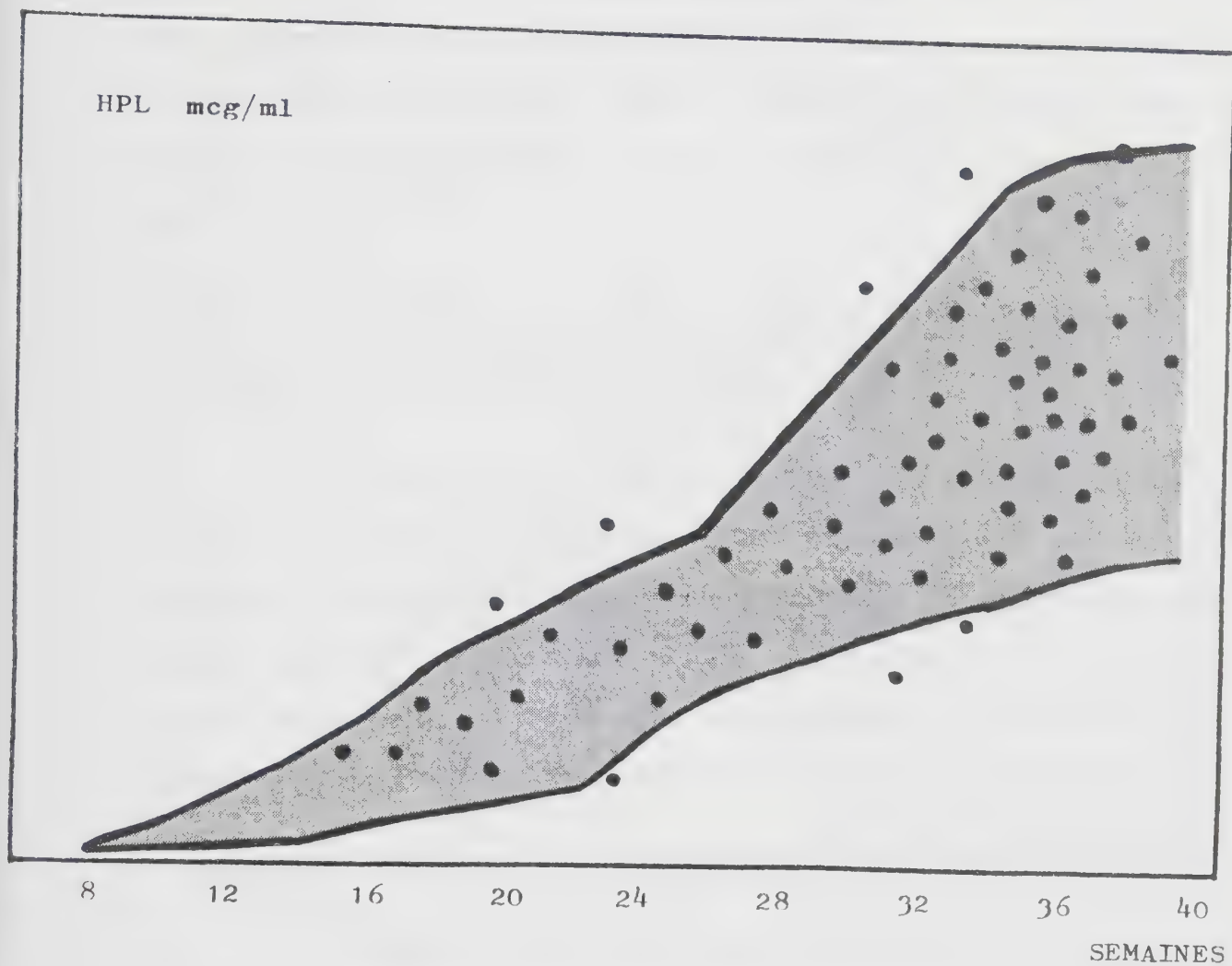


FIGURE VII

COURBE DES CONCENTRATIONS NORMALES DE HPL PLASMATIQUE
AU COURS DES GROSSESSES NORMALES

Cependant, nous avons considéré comme normaux les dosages d' HPL plasmatique pratiqués chez des femmes qui ont accouché de façon naturelle entre la 38e et la 40e semaine d'aménorrhée et qui ont donné naissance à des enfants vivants, de poids compris entre le 10e et le 90e percentile du terme considéré (50), bien que leurs antécédents laissaient présager l'évolution d'une grossesse à haut risque. Les grossesses gémellaires ont été exclues de ce groupe. Ont répondu à ces critères de sélection, 66 estimations que nous avons consigné dans la figure VII.

Analyse de la courbe des valeurs normales d' HPL plasmatique :

1 - Premier trimestre de la grossesse :

La trousse de dosage fournie par le Radio Chemical Centre permet de déceler l'hormone lactogène placentaire à partir de la 8e semaine de gestation. A cette date, les taux très faibles sont de l'ordre de 0,050 - 0,061 mcg/ml. De la 9e à la 12e semaine, les taux passent de quelques dizaines de nanogrammes à 1 mcg/ml environ. L'augmentation paraît donc relativement rapide et franche.

2 - Deuxième trimestre de la grossesse (13e à 26e semaine) :

L'ascension est plus lente et régulière, les valeurs extrêmes commencent à s'écarter des valeurs moyennes.

3 - Troisième trimestre de la grossesse (26e à 40e semaine) :

Les taux d' HPL s'élèvent rapidement où ils vont constituer un plateau à partir de la 38e semaine. L'aire des valeurs normales deviennent plus importantes, les valeurs extrêmes s'écarternt considérablement des concentrations moyennes (Figure VIII).

A terme, la sécrétion d' HPL est très supérieure à celle

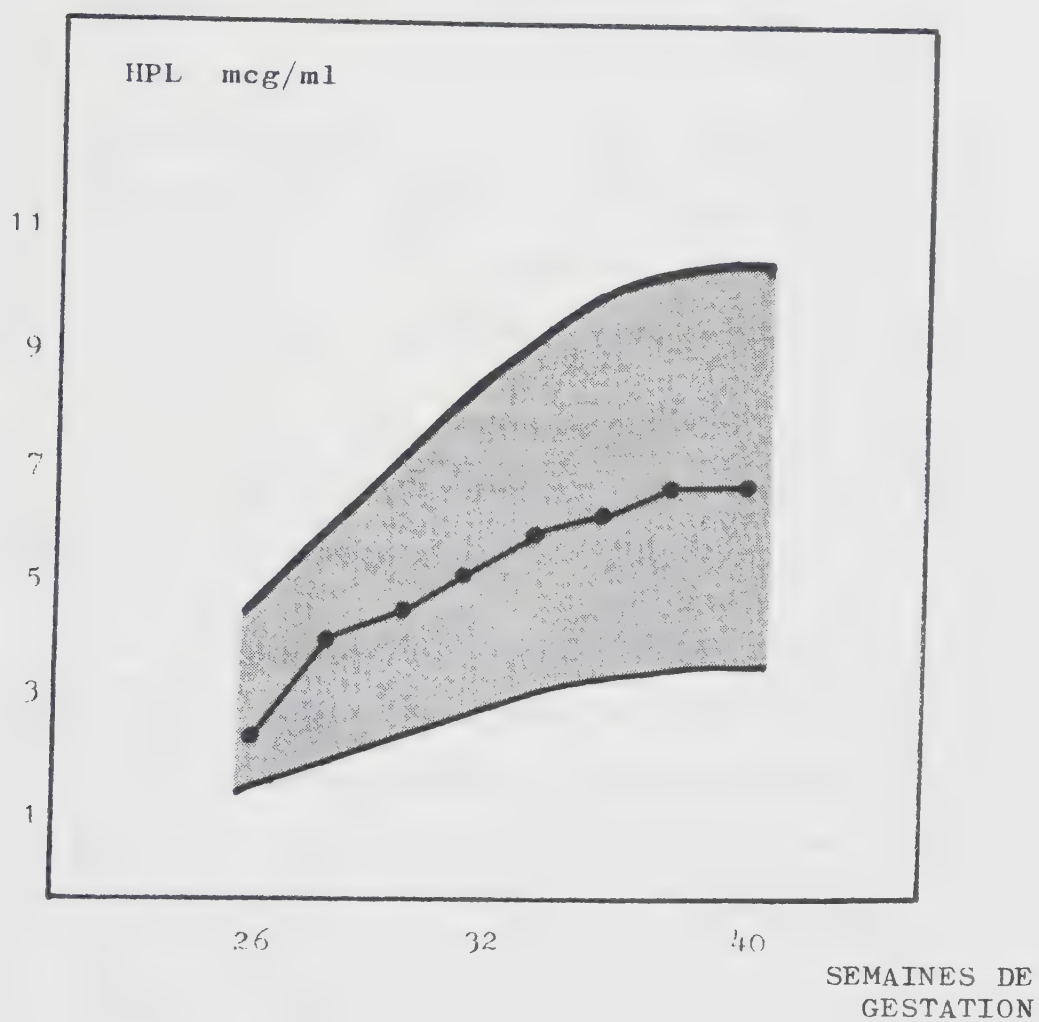


FIGURE VIII

COURBE REPRESENTANT LES MOYENNES ET LES VALEURS
EXTREMES DE HPL PLASMATIQUE AU COURS DU 3^e TRI-
MESTRE DE LA GROSSESSE

des hormones peptidiques connues. Sa production journalière atteint environ 1 g/24 h (47).

II - TAUX D'HPL PENDANT LE TRAVAIL ET DANS LE POST-PARTUM :

Les taux d'Hormone lactogène placentaire restent à peu près stables au cours du travail, qu'il soit spontané ou déclenché par une perfusion d'oxytocique. Durant la période de contraction ou de relaxation utérine, la sécrétion hormonale ne subit aucune variation significative (LINDBERG) (55). Dès la délivrance, elle chute brutalement pour ne représenter, 2 à 4 heures après le décollement placentaire, que le 1/1.000ème de ce qu'elle était auparavant (10)(5).

Dans le sang rétroplacentaire, l'hormone est présente en très grande quantité : sa concentration est de l'ordre de plusieurs dizaines de microgrammes par ml (10).

L'effondrement des taux d' HPL plasmatiques amorcée dès la délivrance, se poursuit dans le post-partum pour atteindre le 3e jour des valeurs de quelques nanogrammes/ml. A partir du 4e jour, l'hormone n'est plus détectable dans le plasma (10).

III - CORRELATIONS HPL PLASMATIQUE - POIDS FOETAL :

POIDS PLACENTAIRE - ESTRIOLURIE A TERME :

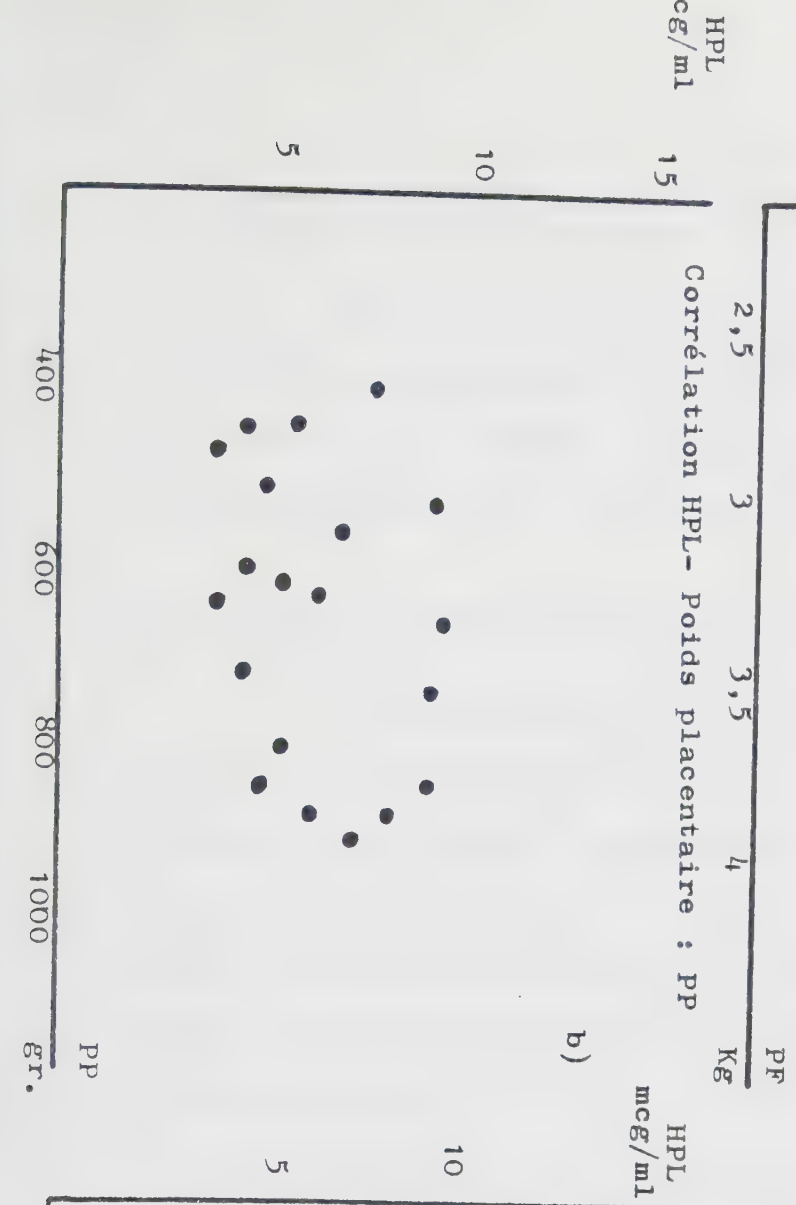
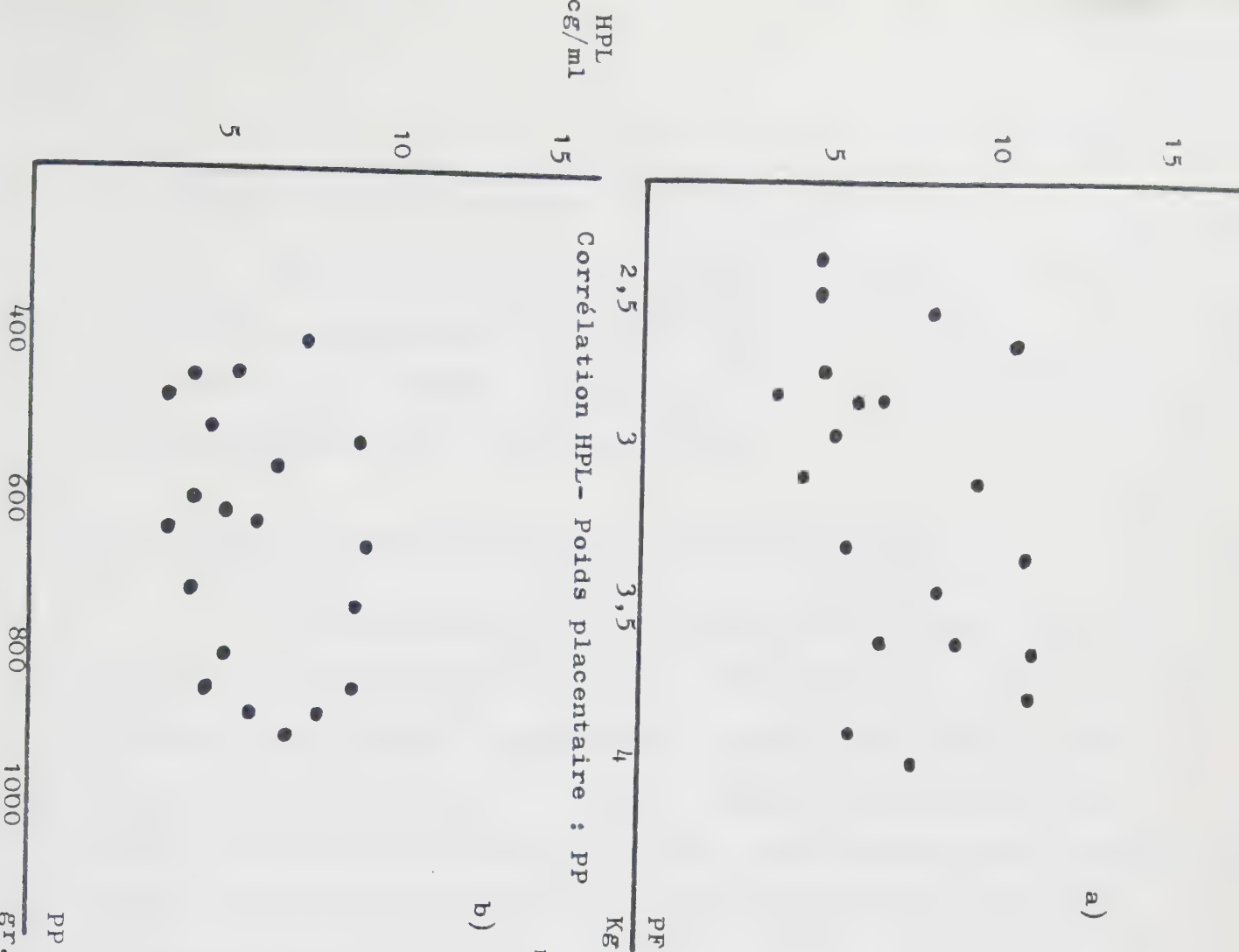
Nous avons recherché d'éventuelles corrélations entre ces divers paramètres :

- HPL plasmatique et poids foetal
- HPL plasmatique et poids placentaire
- HPL plasmatique et estriolurie à terme

Chacun des quatre éléments a été mesuré à la 40e semaine au cours de 20 grossesses.

FIGURE IX

CORRELATION ENTRE HPL ET
DIVERS PARAMETRES.



1 - Corrélation HPL plasmatique et poids foetal :

Les résultats sont reportés sur la figure IX a. Le coefficient de corrélation linéaire "r" est de -0,02. Nous rejoignons la conclusion de CURCHOD et COLL (16) : il n'y a pas de corrélation mais indépendance des caractères étudiés.

2 - Corrélation HPL plasmatique et poids placentaire :

Les résultats ont été reportés sur la figure IX b. Le coefficient de corrélation linéaire "r" est de 0,25. Il n'y a pas de corrélation entre HPL plasmatique et poids placentaire (limites de confiance 0,36 - 0,54). Par contre, SAXENA (66), SCIARRA (68), ROGER (61) ont relevé une corrélation significative entre les sécrétions d' HPL et la masse placentaire à partir d'une importante analyse statistique.

Les conclusions concernant ce sujet sont discordantes dans la littérature. Ce désaccord entre auteurs pourrait s'expliquer par des conditions différentes dans les méthodes de pesée du placenta. En effet, le poids du même placenta peut varier selon la méthode utilisée (16) : membranes coupées ou non, longueur du cordon, etc... Par exemple, les membranes et le poids du cordon peuvent représenter respectivement 16 à 20 % et 3 à 18 % du poids placentaire total à terme. Pour notre part, nous avons pesé nos placentas avec les membranes intactes et avec des cordons dont la longueur après section était en moyenne de 30 cm.

3 - Corrélation entre HPL plasmatique et estriolurie à terme :

Les résultats sont reportés sur la figure IX c. Le coefficient de corrélation linéaire "r" est de 0,95. Il existe une corrélation significative entre HPL plasmatique, indice d'une certaine

activité placentaire et l'estriolurie à terme, reflète de la vitalité foetale. Notre conclusion rejoint celles de SPELLACY (76) et WIESE (85) qui sur une importante analyse statistique reconnaissent entre ces deux paramètres une réelle corrélation.

III - COMMENTAIRES :

Tous les cliniciens font appel actuellement à des techniques immunologiques pour doser l'hormone lactogène placentaire.

Bien que des méthodes d'immunodiffusion, d'immunoélectrophorèse et de fixation du complément ont été proposées récemment dans les dépistage de masse et surveillance systématique (78-83) les méthodes radio-immunologiques restent en fait universellement employées. Leur mise au point a permis de déceler l'HPL dans le liquide amniotique, le sang et les urines du fœtus, et surtout dès la 8e, voire la 3e semaine de gestation dans le sang maternel.

- La sécrétion d'HPL augmente régulièrement jusqu'à terme. L'aspect général de la courbe de croissance est tout à fait comparable aux données rapportées antérieurement dans la littérature (14-51 66-77). Cependant, d'un auteur à l'autre il existe des différences notables entre les valeurs moyennes calculées à terme (Figure X) ou dans le 3e trimestre de la grossesse (Figure XI) en raison notamment de la diversité des standards utilisés.

Au cours de la grossesse normale, les variations des taux circulants d'HPL à l'intérieur de la journée et d'un jour à l'autre sont très faibles (ROGER) (61). Conséquences pratiques : un prélèvement fait à un moment quelconque de la journée est représentatif du niveau de sécrétion moyen de cette journée, d'autre part, il n'est pas utile de faire des prélèvements quotidiens pour obtenir une représentation exacte de la courbe évolutive. Cependant les variations

AUTEURS				HPL mcg/ml
KAPLAN et COLL	1965	(46)		5,6
BECK et COLL	1965	(4)		25,0
FRANTZ et COLL	1966	(22)		2 à 9
SPELLACY et COLL	1966	(74)		10,8
SAMAAN et COLL	1966	(62)		3,3
BECK et COLL	1967	(5)		1,15
GRUMBACH et COLL	1968	(33)		3,7
SAXENA et COLL	1968	(65)		19,8
SELENKOW et COLL	1969	(69)		6,8
SAXENA et COLL	1969	(66)		6,15
SINGER et COLL	1970	(73)		8,3
HAOUR et COLL	1971	(36)		8,4
COHEN et COLL	1972	(13)		9,1
LEBECH et COLL	1974	(49)		1,3

FIGURE X

Valeur moyenne d' HPL plasmatique à terme selon les auteurs.

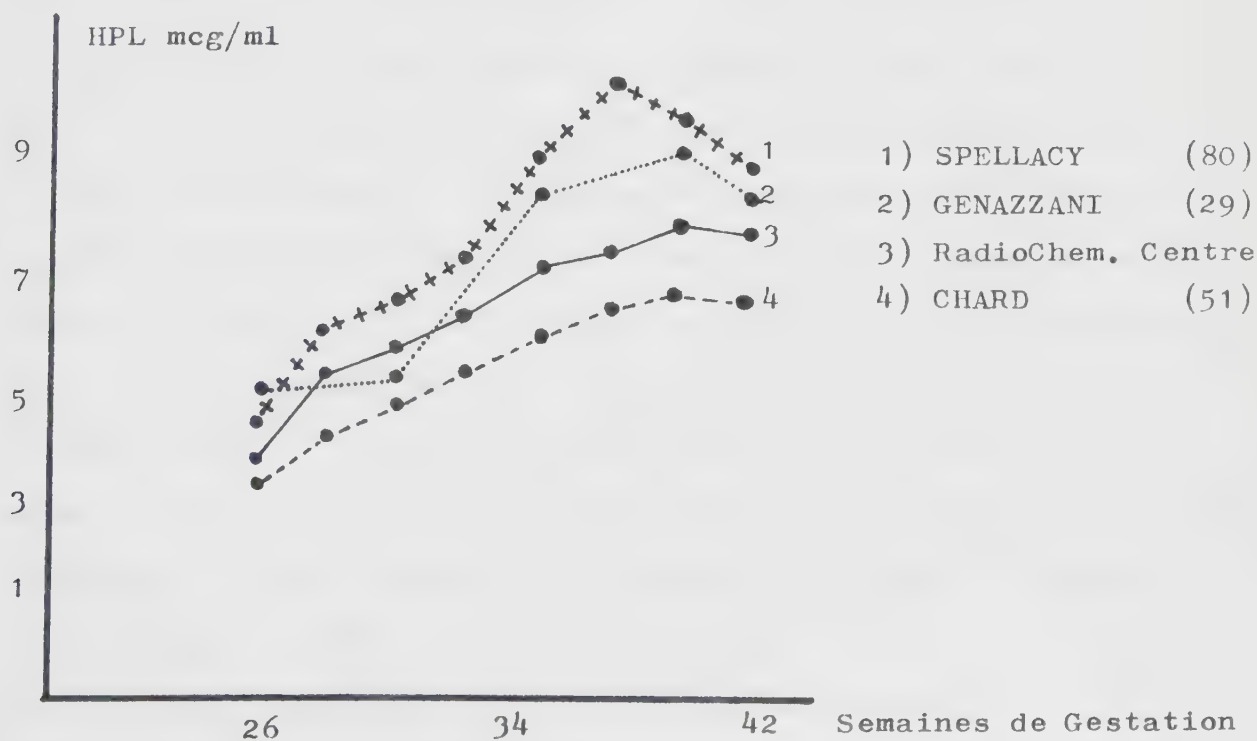


FIGURE XI

Variations des valeurs moyennes d' HPL plasmatique au cours du 3e trimestre suivant les auteurs.

d'un sujet à l'autre pour un même terme sont très amples ; ainsi des déterminations en série ont une valeur plus importante qu'une détermination seule.

L'origine placentaire de l' HPL nous est confirmé par la disparition de l'hormone dès le décollement placentaire et par sa présence en grande quantité dans le sang retroplacentaire. Sa persistance en quantité minime dans les jours qui suivent la délivrance pourrait signifier l'existence d'une activité des fragments de tissu trophoblastique non encore éliminés de l'organisme maternel (10) .

Nous n'avons retrouvé aucune corrélation significative entre l' HPL plasmatique et les poids foetal ou placentaire. Par contre, la corrélation est très significative entre l' HPL et l'estriolurie à terme. Cette dernière conclusion rejoint celles de nombreux auteurs (49-10) qui pensent que l'hormone lactogène placentaire jouerait un rôle dans le développement foetal, sa présence dans le sang et les urines du foetus serait une preuve de son passage au foetus. Mais bien des inconnues subsistent encore dans la physiologie de l' HPL. Actuellement l' HPL est considérée uniquement comme l'indice du fonctionnement placentaire. Cependant, l'état fonctionnel du placenta n'est que le reflet souvent infidèle ou l'un des facteurs de la vitalité foetale qui seul doit nous préoccuper ; et comme le dit si bien COHEN : "le but de l'obstétrique est de mettre au monde de beaux enfants et non de beaux placentas". D'où l'utilité, lors des grossesses à haut risque en particulier, d'intégrer le dosage de l' HPL dans l'ensemble des moyens de surveillance pour mieux apprécier le comportement de l'unité foeto-placentaire.

VI - DOSAGE DE L'HPL DANS LES GROSSESSES A RISQUE ELEVE

Lorsque l'environnement intra utérin est devenu défavorable au fœtus, au point de mettre sa vie en danger, l'obstétricien doit interrompre la grossesse. Mais une décision aussi grave ne peut être prise sur le résultat d'un seul test, c'est pourquoi nous avons entrepris l'étude de la valeur du dosage d' HPL dans le but d'adjoindre ce test aux autres moyens que nous avons déjà à notre disposition pour surveiller une grossesse pathologique.

Nous nous sommes attachés à rechercher si les variations d' HPL sérique maternelle revêtaient une valeur pathognomonique et pronostique au cours de certaines grossesses dites " à haut risque ".

- 1 - Menace d'interruption de grossesse
- 2 - Grossesse Gémellaire
- 3 - Diabète
- 4 - Toxémie Gravidique
- 5 - Hypotrophie foetale
- 6 - Placenta Praevia
- 7 - Grossesse prolongée

1 - MENACE D'INTERRUPTION DE GROSSESSE

Nous avons réalisé cent vingt dosages d' HPL de la quatorzième à la trente huitième semaine :

- Treize concernent huit femmes ayant présenté une menace d'avortement ; trois ont rapidement avorté ... Chez les cinq autres, la grossesse s'est poursuivie normalement jusqu'à terme.

- Cent sept déterminations ont été pratiquées de façon suivie par des dosages réguliers (2 à 11) chez vingt cinq femmes ayant présenté une menace d'accouchement prématuré entre la 29e et 38e semaine, et de façon isolée chez vingt trois autres.

Chez toutes femmes hospitalisées dans le service pour menace d'interruption de grossesse, nous avons pratiqué :

- Une enquête étiologique, qui s'avéra parfois négative.
- Un bilan de la vitalité foetale associant en outre un dosage de l'estriol urinaire et un enregistrement cardiocogrophique foetal.
- Et dans la plupart des cas l'évaluation du coefficient de risque d'accouchement prématuré (d'après PAPIERNIK) au cours du second et troisième trimestre..

Les résultats obtenus sont les suivants (Figure XII)

Au cours du premier trimestre, une chute brutale ou des valeurs particulièrement basses d' HPL reflètent constamment la mort de l'oeuf.

Lorsque les taux étaient normaux, la grossesse s'est ensuite poursuivie régulièrement.

De même une allure ascensionnelle de la courbe, même à un faible niveau initial correspondait à des grossesses qui se sont poursuivies normalement.

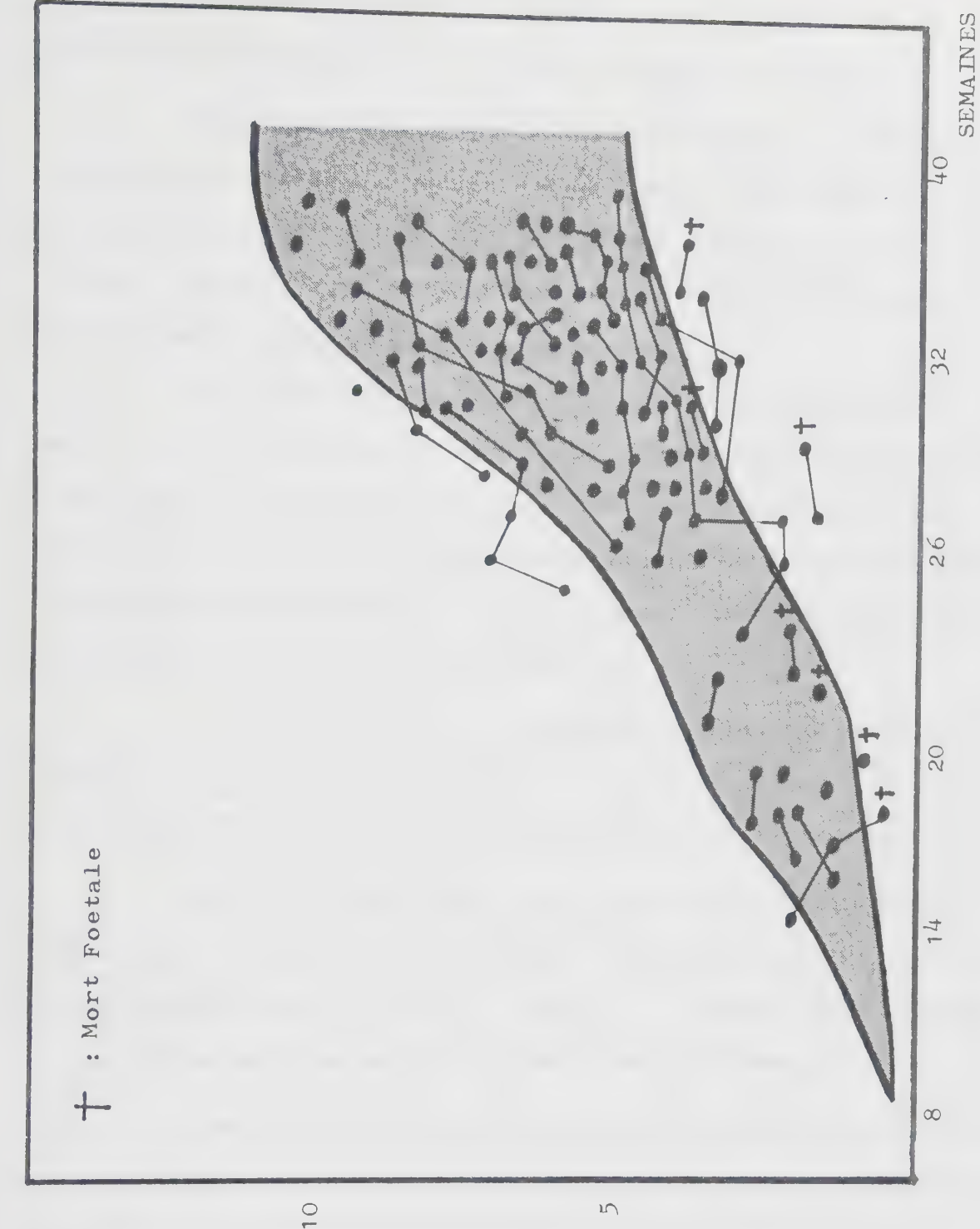


FIGURE XII

TAUX DE HPL PLASMATIQUE DANS LES MENACES
D'INTERRUPTION DE GROSSESSE.

Néanmoins, à cette période, l'interprétation des résultats est rendue difficile par la faible valeur des taux plasmatiques d' HPL.

Dans les deux derniers trimestres de la grossesse, six valeurs sont situées au dessus de la limite supérieure et treize à la limite inférieure ou au dessous, quatre vingt dix dans l'aire des valeurs normales. Trois courbes sont situées entièrement au dessous de la limite inférieure de la zone normale.

Des taux décroissants sont régulièrement suivis d'avortements ou d'accouchements prématurés. Inversement quelle qu'en soit l'etiologie, lorsque la menace d'interruption de grossesse a été jugulée par le traitement, la courbe de sécrétion reprend une allure ascensionnelle normale et la grossesse se déroule normalement jusqu'à son terme ou à son voisinage immédiat.

Le traitement de ces grossesses menacées comportait un repos absolu au lit et l'utilisation de substances inhibitrices de la contractilité utérine (Diazepam ou Ritodrine ou Salbutamol).

Dans la plupart des cas étaient associées à ce traitement deux injections à 24 heures d'intervalle de 12 mg de phosphate de betamethasone dans le but de prévenir la maladie des membranes hyalines qui aurait pu survenir chez l'enfant prématuré.

Dans trois observations qui montraient des taux d' HPL normaux mais qui ont abouti à des avortements et à un accouchement prématuré avec mort in utero, il y avait deux cas de béance cervico-isthmique et un cas de circulaire très serré du cordon.

Nous rejoignons l'avis de SAXENA et COLL (66), COHEN et COLL (13), GENAZANNI et COLL (29), NIVEN et COLL (59), VARMA et COLL (84) et MELCHERT (56) pour estimer que les taux d' HPL au cours d'une menace d'interruption de grossesse revêtent une signifi-

cation pronostique valable et permettent une surveillance biologique de l'efficacité du traitement.

En effet, nos résultats confirment les valeurs basses obtenues au cours des grossesses menacées et permettent d'affirmer la valeur pronostique péjorative lorsque les taux sont bas, bien que certaines valeurs rapportées soient des dosages isolés. Un taux normal ou une augmentation de la production d' HPL plasmatique d'un dosage à l'autre, même à un faible niveau initial, est par contre de bon pronostic, sauf en cas de béance cervico isthmique.

Au total le dosage d' HPL au cours de la menace d'interruption de grossesse offre un certain intérêt à condition de n'accorder de signification pronostique à l'allure générale de la courbe de sécrétion obtenue par des dosages répétés.

2) G R O S S E S S E S G E M E L L A I R E S

Nous avons pratiqué 36 dosages d' HPL chez dix femmes qui présentaient des grossesses gémellaires.

7 de ces femmes ont eu de 2 à 7 dosages,

3 n'ont eu qu'un dosage isolé,

6 femmes ont accouché spontanément entre la 38e et la 40e semaine.

Les quatre autres ont présenté une menace d'accouchement prématuré entre la 28e et la 35e semaine.

Toutes ces grossesses aboutirent à la naissance d'enfants vivants de poids compris entre 2.300 et 3.200 grammes. Quatre d'entre eux ont subi une réanimation de courte durée mais aucun n'a nécessité un transfert dans le service des prématurés.

L'examen des produits de la délivrance nous permet de diviser les dix grossesses en deux groupes :

1 - Huit étaient dichoriales diamniotiques avec des placentas de poids compris entre 560 et 620 grammes.

2 - Deux étaient monochoriales diamniotiques avec placentas uniques pesant respectivement 930 et 950 grammes.

Pour faire le diagnostic de ce type de grossesse, nous avons eu recours à :

- Un interrogatoire précis. Aucune hérédité maternelle ou paternelle ne fut néanmoins retrouvée.
- Un examen clinique complet, avec notamment la mesure de la hauteur utérine et la recherche d'une éventuelle prise de poids.

- Une échographie bidimensionnelle qui nous a permis de faire le diagnostic dans 8 cas.

La radiographie du contenu utérin, effectuée en fin de gestation n'a pas été pratiquée systématiquement. Cependant, elle nous a permis de confirmer le diagnostic et de préciser la position du fœtus.

Nous avons retrouvé dans tous nos dosages, des valeurs élevées d'hormone lactogène placentaire (Figure XIII). Dans sept cas, les taux étaient nettement supérieurs à ceux rencontrés au cours de grossesses normales ; dans trois cas seulement ils se situaient à l'intérieur de la courbe de référence en dessous de la limite supérieure.

Lors des quatre gestations compliquées d'une menace d'accouchement prématuré, le traitement associant repos et injection de substance betamimétique a permis de prolonger ces grossesses jusqu'à 38 - 40 semaines.

Nos observations nous permettent d'affirmer que la grossesse gémellaire s'accompagne souvent de taux élevés d' HPL, probablement à cause de l'élévation de la masse placentaire. Nous rejoignons ainsi les conclusions de la plupart des auteurs (GRUMBACH) (33), (SAXENA) (66), (YLIKORKALA) (86).

En cas de grossesse multiple, l'augmentation de la sécrétion de l'hormone lactogène placentaire semble proportionnelle au nombre de fœtus existants : les taux peuvent atteindre le double des valeurs normales en cas de grossesse gémellaire, voire le triple en cas de trigémellarité. (12)

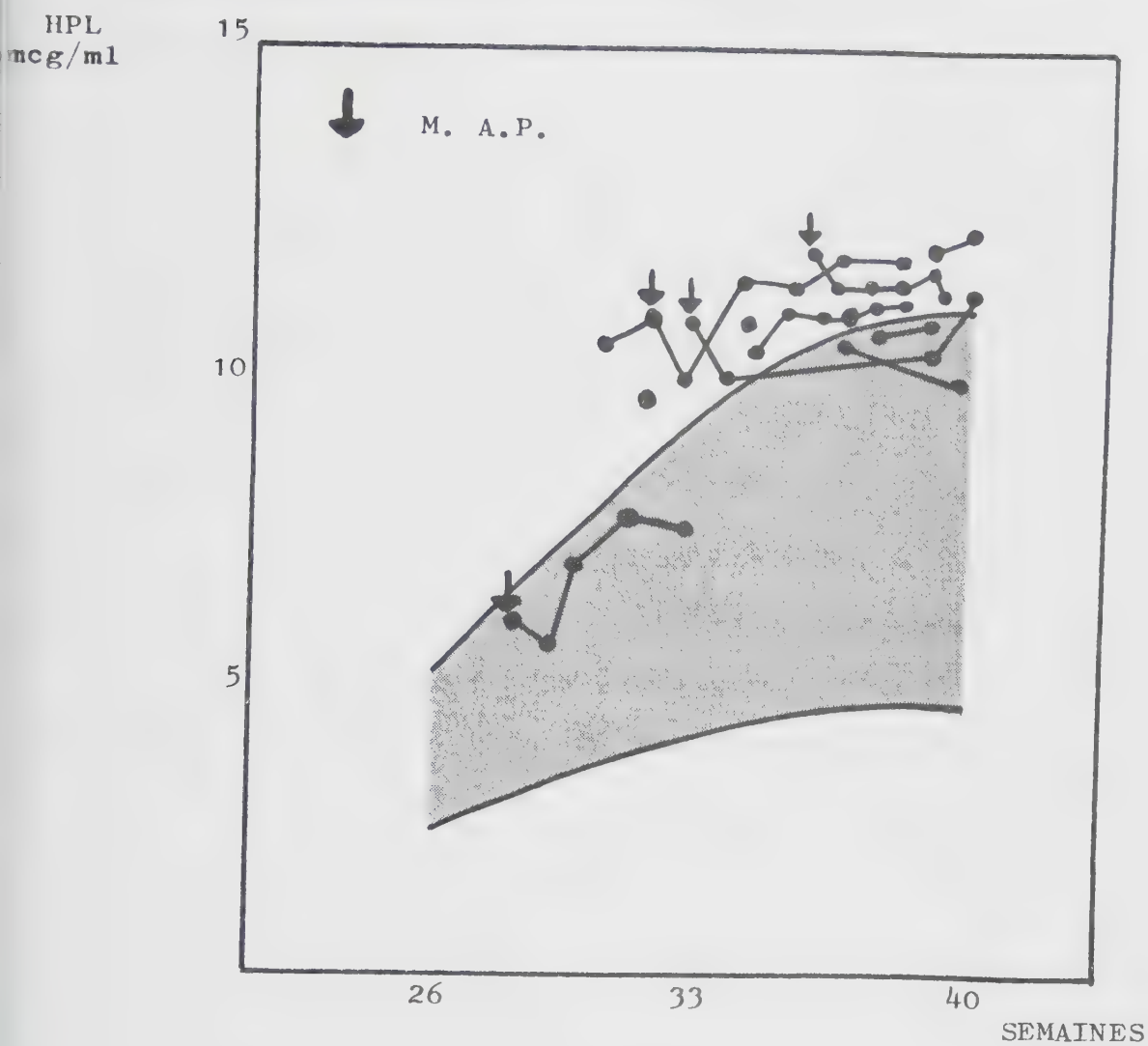


FIGURE XIII

TAUX DE HPL PLASMATIQUE DANS LES GROSSESSES GEMELLAIRES

Ainsi, le dosage d' HPL pourrait être considéré comme un élément utile dans la surveillance des grossesses obtenues après inducteurs de l'ovulation (9) ; en fait, les variations physiologiques importantes observées dans la grossesse normale limite un peu l'intérêt de cette application du dosage de l' HPL.

Une valeur élevée d' HPL au dessus des taux normaux serait-il une indication de l'existence d'une grossesse multiple ?

LEBECH (49) le pense, et conseille à partir de la 24e et 26e semaine d'aménorrhée de faire subir aux patientes sélectionnées un examen par les ultra sons dans le but de confirmer ou d'infirmer la suspicion de grossesse multiple.

En fait, l'obtention des valeurs élevées au cours des grossesses multiples n'est pas constante. Le dosage d' HPL dans ce type de gestation ne se justifie que sur le plan de la surveillance, toute pathologie associée pouvant se traduire par une chute du taux d' HPL.

3 - D I A B E T E

Malgré les progrès réalisés ces dernières années, la survenue d'une grossesse chez une diabétique réalise le type même d'une grossesse à risque élevé. L'évolution est en effet dominé par les risques d'aggravation ou de complication du diabète et le risque de mort du fœtus in utero et celui des complications néo natales.

Le pronostic foetal ne peut être amélioré que grâce à la collaboration étroite entre diabétologue, obstétricien, anesthésiste et pédiatre :

- Surveillance minutieuse du diabète
- Surveillance aussi minutieuse sur le plan obstétrical
- Nécessité d'une interruption avant terme entre la 33e et 37e semaine d'aménorrhée, le plus souvent par césarienne, en sachant concilier les risques de mort in utero et ceux de la prématurité
- Prévision d'une réanimation néo natale et d'une surveillance étroite du nouveau né pendant les premiers jours de la vie.

Sur le plan obstétrical, trois éléments sont à considérer dans la surveillance (à la fois clinique et paraclinique) de cette variété de grossesse pathologique.

1 - Evolution de la grossesse :

- Appréciation du développement normal ou non de l'utérus par la mesure de la hauteur utérine et de la circonférence abdominale.
- Recherche des signes d'accouchement prématuré

- Contrôle de la prise de poids et de la protéinurie, recherche des oedemes, vérifier la tension artérielle
- Examen cytobactériologique des urines avec antibiogramme
- Bilan rénal - Fond d'oeil.

La survenue lors de grossesse diabétique d'une toxémie gravidique et d'un hydramnios est en effet de facheux pronostic.

2 - Critères de vitalité foetale :

La brutalité avec laquelle survient la mort foetale impose une surveillance de tous les jours, à partir de la 33^e semaine.

- Etude des mouvements actifs foetaux, bien que subjective, garde une certaine valeur
- Dosage d'estriol urinaire effectué par des méthodes rapides. Une chute de 30 à 40 % par rapport au dosage précédent impose d'agir rapidement.
- Etude du rythme cardiaque foetal.

Les enregistrements fréquents du rythme cardiaque foetal permet d'objectiver certaines anomalies comme des "aspects dits plats" qui sont en faveur d'une imminence de mort foetale.

Malheureusement tous ces critères de vitalité foetale fiables en cas de souffrance foetale chronique ne permettent pas toujours de prévoir suffisamment les risques de mort foetale en cas de diabète maternel.

3 - Critères de maturité :

Ils permettent d'apprécier les risques liés à la prématurité et notamment les risques des complications pulmonaires en cas d'accouchement prématuré.

- Radio du contenu utérin, qui permet de reconnaître l'apparition des points d'ossification en rapport avec le terme.
- Cephalometrie par ultrasons.
- Etude du liquide amniotique par ponction amniotique (dosage de la créatinine, numération des cellules orangées et Rapport Lecithine/Sphingomyeline permettant si le rapport est > 2 d'éliminer le risque de membranes hyalines).

Notre étude a porté sur trente neuf échantillons provenant de dix neuf femmes suivies par des dosages réalisés entre la 26e et 40e semaine de gestation.

Deux à quatre dosages d' HPL ont été pratiqués pour chaque femme, sauf dans quatre cas où une seule détermination a pu être effectuée.

Ces dix neuf observations ont été classées en trois groupes :

- Groupe I : 2 diabètes insulino dépendants (observ. 1 et 2)
- Groupe II : 5 diabètes compliqués d'hypertension artérielle maternelle (observ. 3 et 4) ou hydramnios (observ. 5-6-7)
- Groupe III : 12 diabètes latents (observ. 8 à 19).

GROUPE I

Diabètes insulino dépendants

OBS.	AGE	
1	28	Primigeste Diabétique depuis l'âge de 16 ans Coma hypoglycémique en début de grossesse HPL élevé - estriol normal Césarienne à 38 semaines : 3.900 g.
2	37	Primigeste Diabétique depuis l'âge de 27 ans Diabète mal équilibré HPL élevé - estriol normal Césarienne à 36 semaines : 2.950 g.

GROUPE II

Diabètes compliqués d' HTA ou Hydramnios.

OBS.	AGE	PARITE	SYMPTOMATOLOGIE	DEROULEMENT GROSSESSE	TERME	POIDS NOUVEAU
3	22	I Geste I Pare	Glucosurie HGP Diabétique HTA	HPL bas Estriol normal	38	2.770
4	33	III Geste III Pare	ANT : Foetomégalie HGP diabétique HTA	HPL bas Estriol normal	37	3.540
5	35	VI Geste IV Pare (FC 3 M. Mort né 8 M.)	Glucosurie HGP plate Hydramnios	Menace acc. prémât. HPL élevé Estriol normal	40	3.030
6	30	I Geste I Pare	HGP diabétique Hydramnios	Menace acc. prémât. HPL élevé Estriol normal	37	2.770
7	31	II Geste I Pare (mort in utero 8 M.)	HGP diabétique Hydramnios	HPL élevé Estriol normal	36	2.750

GROUPE III

Diabètes Latents

OBS.	AGE	PARITE	SYMPTOMATOLOGIE	DEROULEMENT GROSSESSE	TERME	POIDS NOUVEAU N
8	38	II Geste	Glucosurie HGP plate	HPL normal Estriol normal	40	3.345
9	24	III Geste I Pare (FC : 2 mois) (Mort-né: 7 m.)	Glucosurie HGP diabétique	HPL normal mais décrois. Estriol normal	38	3.070 Césarienne
10	22	I Geste	Ant. Diabète paternel et frères jumeaux Glucosurie HGP plate	HPL normal Estriol normal	38	3.460
11	29	II Geste I Pare	Glucosurie HGP diabétique	HPL élevé Estriol normal	37	3.030 Césarienne
12	35	II Geste I Pare	Diabète paternel HGP diabétique	M A P à 34 s. HPL bas Estriol normal	34	1.720
13	30	II Geste	Ant. Foetomégalie Glucosurie	Infection urinaire HPL élevé	40	3.600

GROUPE III (suite)

Diabètes Latents

OBS.	AGE	PARITE	SYMPTOMATOLOGIE	DEROULEMENT GROSSESSE	TERME	POIDS NOUVEAU NE
14	23	I Geste	Glucosurie HGP plate	MAP à 33 s. HPL bas Estriol normal	33	1.650
15	39	VI Geste	Ant : Foetomé- galie Glucosurie HGP diabétique	HPL normal Estriol normal	38	3.300 Césarienne
16	31	III Geste	Glucosurie HGP diabétique	HPL normal Estriol normal	37	4.560 Césarienne
17	18	I Geste	Obésité HGP diabétique	HPL élevé Estriol normal	40	3.750
18	30	IV Geste	Ant : Foetomé- galie Obésité HGP plate	Prise de poids : 22 Kg HPL élevé Estriol normal	40	4.550
19	22	I Geste	Obésité HGP plate	HPL élevé Estriol normal	38	2.780

- Le groupe I concerne deux primigestes qui présentaient des diabètes insulino dépendants connus depuis une dizaine d'années. Malgré l'insuline ordinaire, leur équilibration n'a pu être réalisée au cours de leur grossesse. On note un coma hypoglycémique (obs. 1) en début de gestation qui a regressé sous traitement approprié.

Ces deux grossesses avaient des valeurs d' HPL après la 33e semaine d'aménorrhée significativement plus élevées que celles déterminant la limite supérieure de la normale. (Figure XIV a). Une hospitalisation à partir de la 32e et 33e semaine a permis de mieux les surveiller et de décider le moment le plus opportun de l'interruption de grossesse. Les deux césariennes pratiquées à 38 et 36e semaine (Dip deux monitoring - obs. 2) ont permis l'extraction d'enfants vivants qui n'ont subi qu'une courte réanimation.

- Le groupe II est celui de diabétiques qui ont présenté des complications de type HTA ou hydramnios au cours de leur gestation. (Figure XIV a).

Les deux diabètes compliqués d' HTA (obs. 3 et 4) avaient des valeurs d' HPL situées en dessous de l'aire des valeurs normales.

Les trois diabètes compliqués d' hydramnios (obs. 5-6-7) ont présenté au contraire des taux élevés d'HPL. Les deux menaces d'accouchement prématuré ont été jugulées par des injections répétées dans la journée de betamimétiques. A ce traitement étaient associées des injections de phosphate de betamethasone à 24 heures d'intervalle afin d'empêcher la survenue de membranes hyalines.

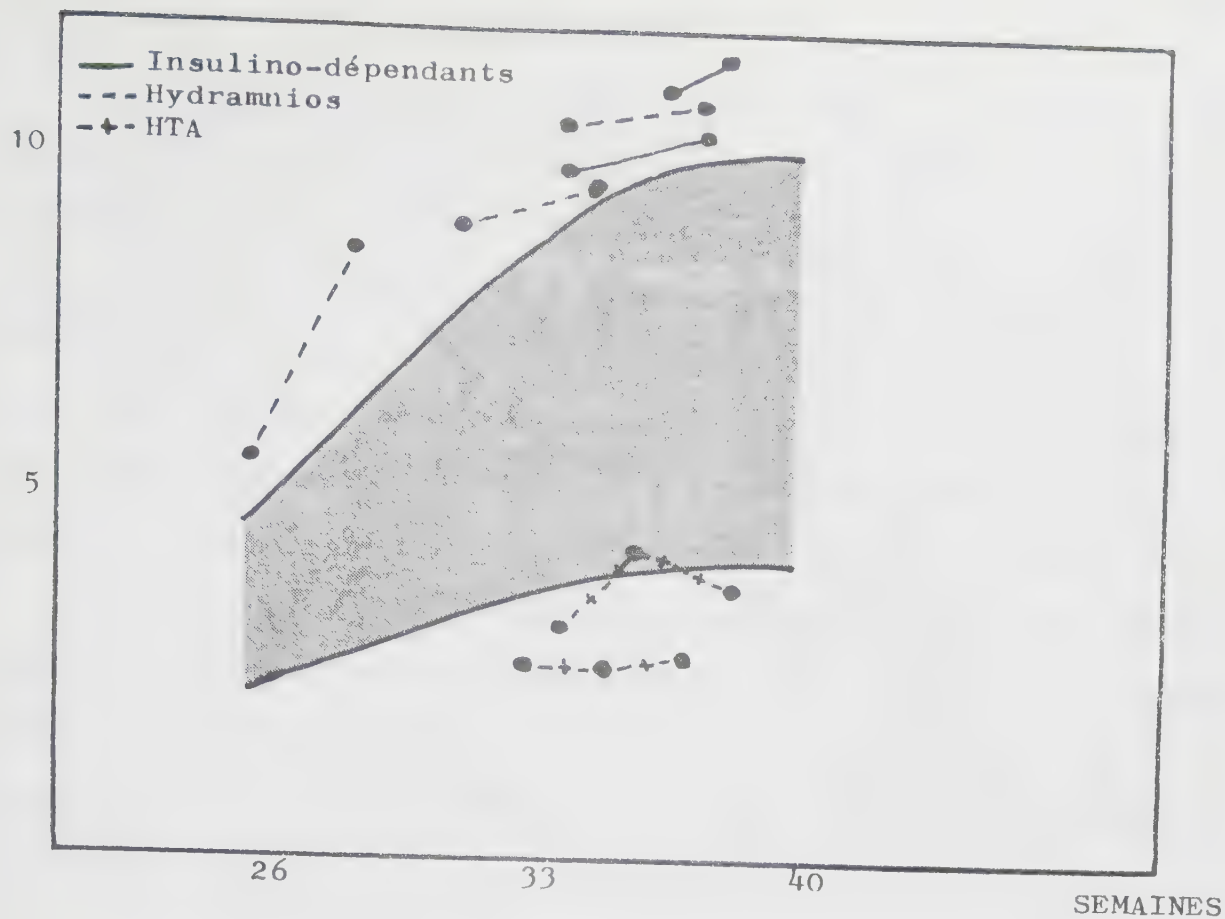


FIGURE XIV a

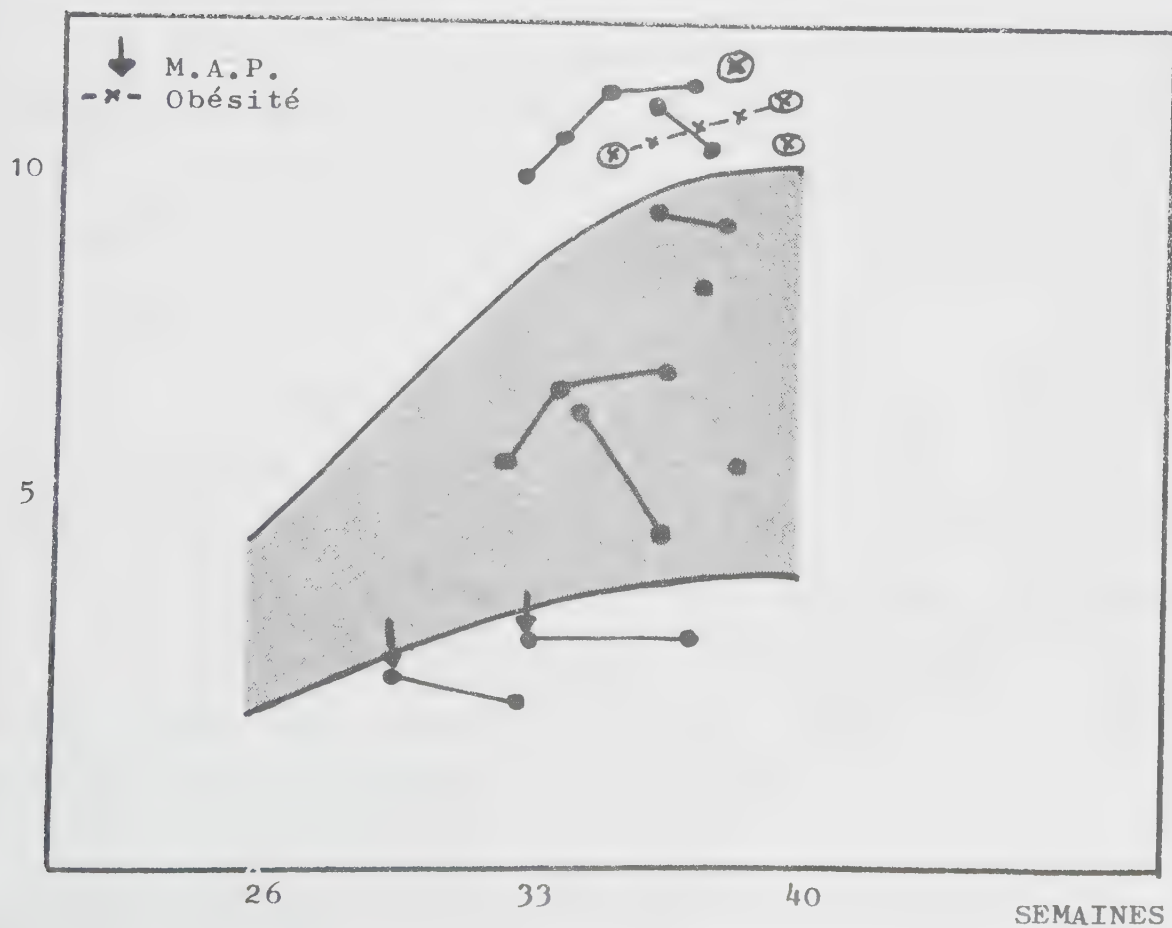


FIGURE XIV b

- Les douze patientes classées dans la série des diabètes latents (groupe III) ont présenté une courbe d'hyperglycémie provoquée pathologique ou non. Ce test avait été pratiqué pour diverses raisons : glucosurie récidivante, obésité gestationnelle, et antécédents de foetomégalie ou de diabètes dans la famille. La thérapeutique instituée dans ces cas a consisté essentiellement en un régime hypocalorique sans administration d'insuline. Les accouchements se déroulèrent entre la 37e et 40e semaine et donnèrent naissance à des enfants bien portants sauf deux (obs. 12 et 14) prématurés (33e et 34e semaine, enfant de 1.650 et 1.720 grammes) qui furent envoyés à la pouponnière mais dont l'état s'est révélé par la suite satisfaisant. Dans ces deux cas, les dosages d' HPL ont présenté des taux en dessous de l'aire des valeurs normales (Figure XIV b).

Tous les autres titrages ont révélé des taux d'hormone normaux ou élevés (figure XIV b).

Enfin, il est intéressant de noter que dans les trois cas d'obésité gestationnelle (obs. 17-18-19) les valeurs d' HPL étaient au dessus de la limite supérieure de la courbe de référence et que l'augmentation de sécrétion de l'hormone ne correspondait pas systématiquement à de gros placentas.

Concernant les valeurs d' HPL trouvées au cours des grossesses diabétiques, les auteurs sont particulièrement divisés. BECK et COLL (5), SAMAN et COLL (64), JOSIMOVICH et COLL (44), TEOH et COLL (80), et SPONA et COLL (79) rapportent des valeurs sans déviation par rapport à la normale, tandis que SINGER et COLL (73), SAXENA et COLL (66), WIESE et COLL (85) et URSELL et COLL (82), obtiennent des taux supérieurs à la normale.

VARMA et COLL (84) classant les diabètes selon la classification de WHITE estiment que les valeurs élevées sont rencontrées dans les diabètes de moindre gravité et les valeurs inférieures à la normale étaient au contraire le fait de diabètes graves.

COHEN et COLL (13) étudiant quatre vingt quatorze dosages chez vingt quatre diabétiques ne trouvent pas une telle notion de corrélation entre la classification de WHITE et les taux plasmatiques d' HPL. Ils estiment au contraire que les valeurs élevées correspondent aux diabètes graves.

Les résultats de nos observations rejoignent ceux obtenus par COHEN. En effet pour cet auteur, les valeurs hautes ou basses d' HPL plasmatique chez les diabétiques sont à rattacher au type de complication dont est émaillée la grossesse diabétique. Si le diabète est instable, avec accident hypoglycémique ou coma diabétique, ou lorsque apparaît un hydramnios, les valeurs sont élevées par rapport à la normale (cf obs. 1-2-5-6-7). Ceci pourrait être rattaché au problème de la régulation de la sécrétion d' HPL par la glycémie maternelle (13). Pour ce type de complication, la valeur pronostique de ce dosage est d'un faible intérêt.

Si au contraire la complication est du type hypertensif, les valeurs d' HPL sont inférieures aux valeurs normales (cf obs. 3 et 4) pour le même âge de la grossesse et réalisent au dessous d'un certain seuil une indication du danger que court le fœtus in utero. Cette baisse des valeurs d' HPL pourrait peut-être s'expliquer par des troubles hemo-dynamiques survenant au niveau de la circulation utero placentaire (13). Dans un tel cas, les dosages d' HPL peuvent revêtir une certaine valeur pronostique.

Nous n'avons pas eu à déplorer de mort foetale dans les trois groupes étudiés. Les taux d' HPL étaient soit normaux, soit à la limite supérieure ou inférieure à la normale en cas de naissance d'enfants vivants. Les dosages d'estriol urinaire pratiqués systématiquement à chaque grossesse ont toujours donné des résultats satisfaisants.

En conclusion, nos résultats ne nous permettent pas de conclure que la valeur pronostique du dosage d' HPL soit intéressante dans la grossesse diabétique, sauf si cette dernière se complique d'hypertension artérielle maternelle. Des études plus approfondies et surtout suivies avec une étude parallèle portant sur les autres paramètres reflétant la vitalité foeto placentaire s'avèrent encore nécessaires.

4) TOXEMIE GRAVIDIQUE

Nous avons réalisé trente et un dosages chez treize femmes. Toutes ces malades étaient hypertendues (TA supérieure à 15-9).

Dix de ces femmes ont eu de 2 à 4 dosages.

Trois n'ont eu qu'un dosage isolé,

Dans une seule observation, le foetus est mort in utero.

Les taux d'hormone lactogène placentaire au cours de ces grossesses toxémiques compliquées d'hypertension se situent soit dans l'aire des valeurs normales (seize dosages) soit en dessous (quinze dosages) figure XV.

Les concentrations plasmatiques de l'hormone dans celle où une mort foetale est survenue sont encore plus basses.

Toute augmentation de la sécrétion d' HPL a été associée à la naissance d'un enfant vivant, ceci même si les valeurs étaient au départ basses.

COHEN et COLL (13) sur une analyse statistique de 127 échantillons provenant de 77 femmes, constatent que les grossesses toxémiques compliquées par une souffrance foetale ou ayant abouti à une mort foetale in utero présentaient toutes des concentrations plasmatiques d' HPL inférieures à 50 % de la valeur moyenne théorique, et que dans le cadre de cette zone les valeurs baissaient d'un dosage à l'autre.

Dans notre cas de mort foetale in utero, nous avons retrouvé cette chute précédant la mort.

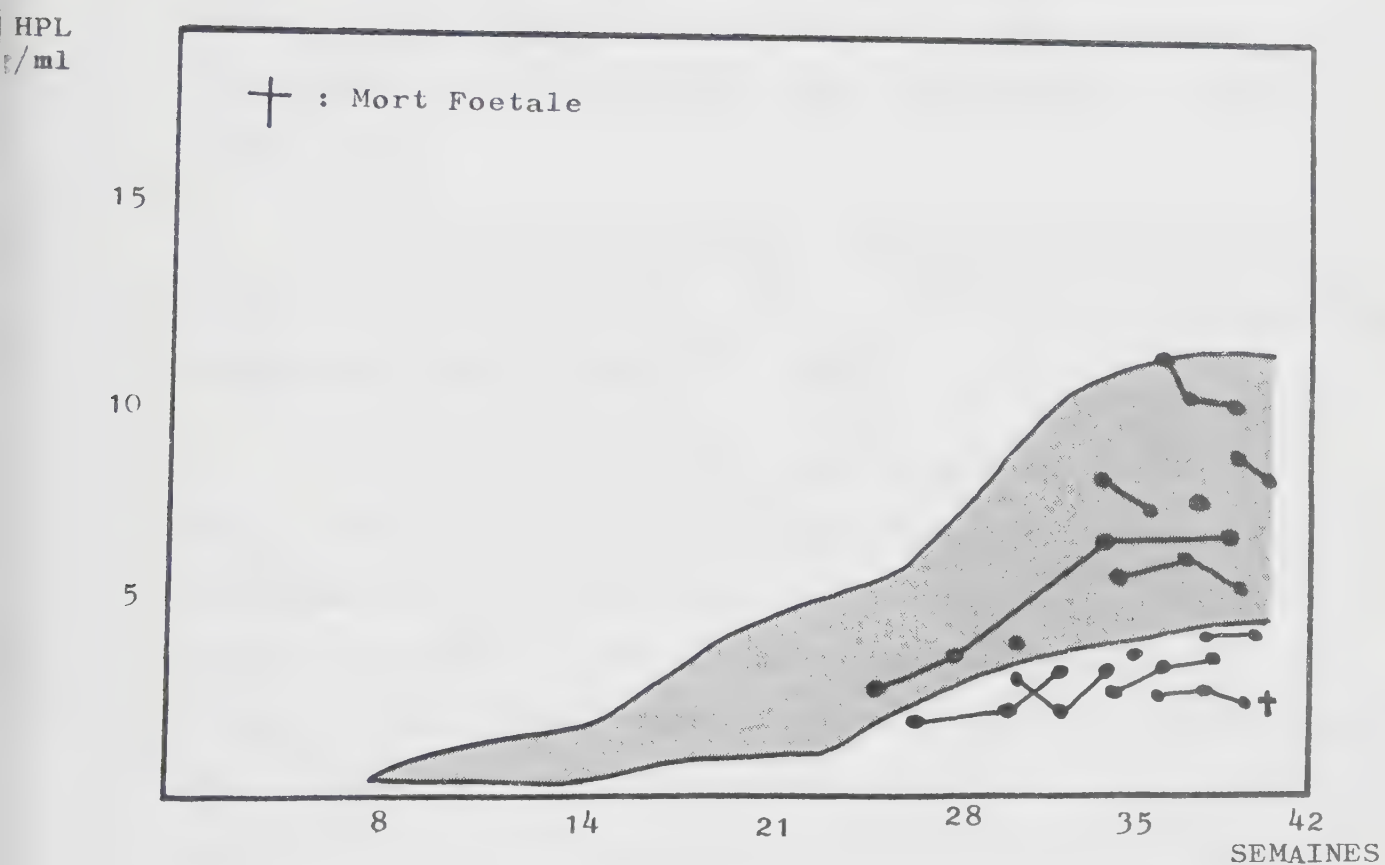


FIGURE XV

TAUX DE HPL PLASMATIQUE AU COURS DES TOXEMIES GRAVIDIQUES

SPELLACY et COLL (74) préférèrent délimiter une zone anormalement basse d' HPL après la 30e semaine de gestation et qu'ils appellent "zone de danger foetal", correspondant à un taux d'hormone de moins de 4 microgrammes par millilitre.

Cette baisse des valeurs d' HPL traduit certainement une diminution de la fonction placentaire par infarctissement qui serait responsable de la mauvaise nutrition puis de la mort du foetus (16).

En ce qui concerne les concentrations plasmatiques d' HPL rencontrées dans ce type de grossesse pathologique, de nombreuses divergences existent parmi les auteurs.

LINDBERG et NILLSON (55) trouvèrent des taux au dessous de la limite inférieure de la normale dans les toxémies légères, la diminution étant plus importante en cas de toxémies sévères. Leurs conclusions rejoignent celles de JOSIMOVICH et COLL (44), SPELLACY et COLL (77), SPONA et JANISCH (79), KELLER (48) HAOUR (36) et GENAZANNI (29). Pour SINGER et COLL (73) les valeurs sont supérieures à celles rencontrées lors des grossesses normales dans les 7 des 12 cas observés.

Ces conclusions discordantes s'expliquent par le mode de sélection de la population étudiée.

Au total, le dosage d' HPL est très intéressant dans les toxémies et les HTA gravidiques où il semble trouver son indication majeure. Tant que la courbe est croissante, le pronostic foetal est bon, même si les valeurs sont inférieures à la normale. Si la courbe n'augmente pas ou chute, le pronostic est réservé.

5) HYPOTROPHIE-FOETALE

Nous avons effectué dans le plasma de neuf femmes ayant donné naissance à un enfant de moins de 2.500 grammes après 38 semaines d'aménorrhée gravidique vingt six dosages d' HPL au cours de leur grossesse.

Sept de ces femmes ont été suivies par une série de dosages (3 à 5 dosages) d' HPL plasmatique. Deux n'ont eu qu'un dosage isolé (Figure XVI).

Notre diagnostic d'hypotrophie foetale in utero a été basé sur des examens clinique et paraclinique pratiqués chez des gestantes dont le terme était connu avec précision.

- Mesures de la hauteur utérine et de la circonférence abdominale répétées à quelques jours d'intervalle.
- Radio du contenu utérin pour apprécier la maturité foetale sur l'existence des points d'ossification de BECLARD.
- Aspect de l'enfant à la naissance.
- Et surtout cephalometrie foetale ultrasonique qui s'est révélée comme une technique de grande valeur pour le diagnostic dans la grande majorité des observations.

Les neuf gestations étudiées se terminèrent par la naissance d'enfants hypotrophiques (de poids compris entre 1.100 et 2.450 grammes), mais vivants.

Pour l'appréciation de la vitalité foetale, nous avons eu recours au cours de la grossesse aux dosages répétés de l'estriol urinaire, et au voisinage du terme à l'amnioscopie et à l'étude du rythme cardiaque foetal au monitoring.

Nous avons divisé ces neuf grossesses en deux groupes :

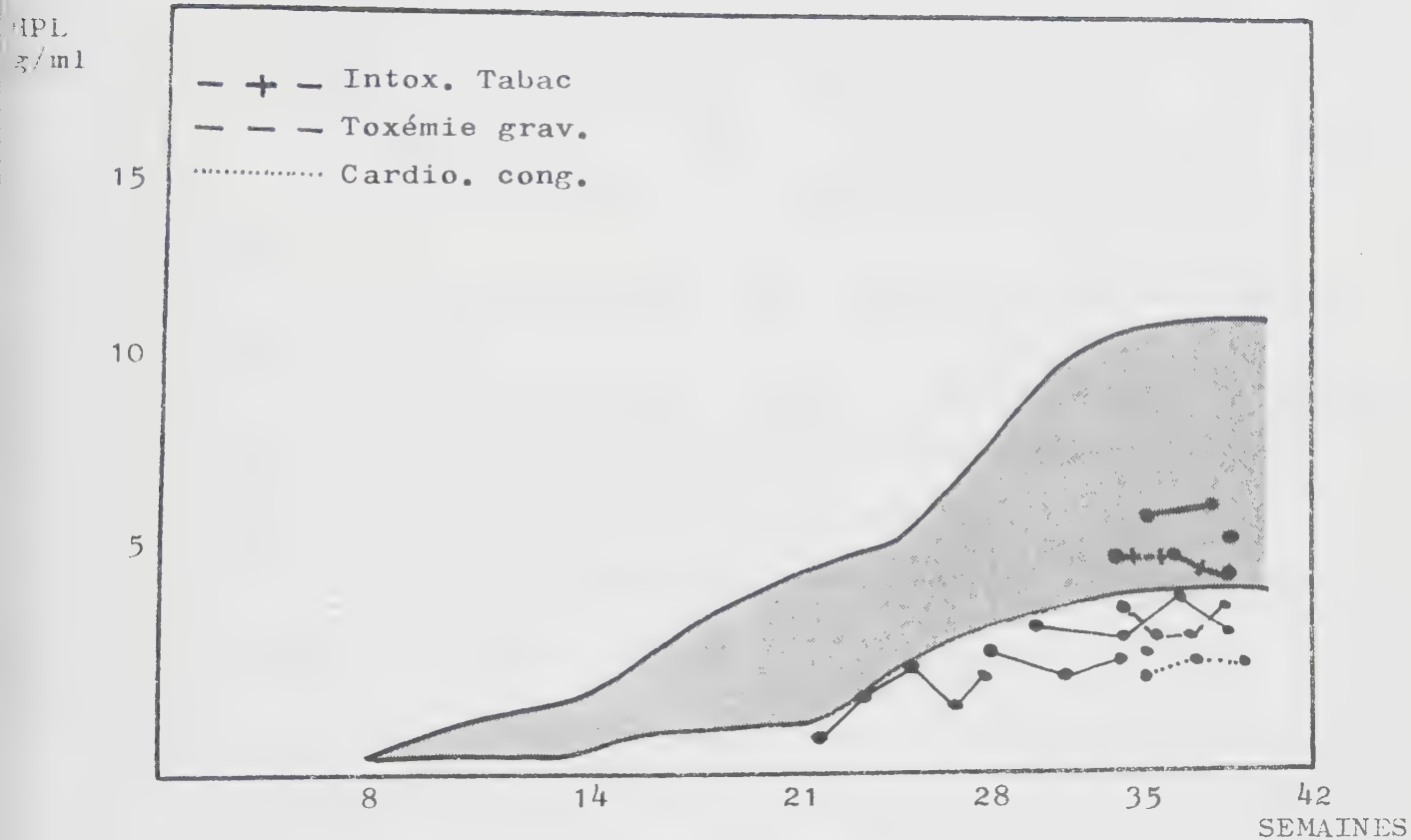


FIGURE XVI

TAUX DE HPL PLASMATIQUE DANS LES HYPOTROPHIES FOETALES.

- 1 - Un groupe constitué de six femmes totalisant seize dosages dont les seules manifestations pathologiques étaient une hauteur utérine et un diamètre biparietal (échographie unidimensionnelle) réduits pour l'âge de la grossesse considéré.
- 2 - Un groupe de trois femmes totalisant dix dosages ayant eu une grossesse pathologique associée respectivement à une toxémie gravidique, à une intoxication tabagique importante (30 cigarettes par jour) et à une cardiopathie cyanogène (Tétralogie de Fallot associée à une atresie de l'artère pulmonaire).

Les résultats furent les suivants (Figure XVI) :

Dans le premier groupe où aucun contexte pathologique n'est retrouvé, toutes les femmes ont des valeurs d' HPL au dessous ou à la limite inférieure de la normale (mais reproduisent l'allure d'une courbe normale), sauf deux dont les taux sont situés dans la zone des valeurs normales.

Dans le deuxième groupe où un contexte pathologique maternel existe, deux courbes de sécrétion d' HPL sont situées au dessous de la normale (observations de grossesse associée à une toxémie gravidique et à une cardiopathie congénitale) une seule (cas d'intoxication tabagique associée) est inscrite dans l'aire des valeurs normales.

Nous rejoignons ainsi l'avis de COHEN et COLL (13), SAXENA et COLL (66), SINGER et COLL (73) et LINDBERG et COLL (55) pour reconnaître que l'hypotrophie foetale s'accompagne dans la majorité des cas de valeurs basses d' HPL plasmatique.

Contrairement à SIEBERT et COLL (72), CEDARD (9) estime que le dosage d' HPL semble le meilleur élément d'appréciation du risque d'hypotrophie foetale. En effet pour ce dernier auteur, les taux d' HPL sont faibles et surtout stationnaires en cas d'hypotrophie foetale alors qu'ils augmentent en cas d'enfant de poids normal à la naissance. Il existe entre celui-ci et le taux d' HPL une corrélation statistiquement valable : les enfants de poids inférieurs à 1.800 grammes après 35 semaines correspondent tous à des taux de HPL inférieurs à 3 mcg/ml. A l'inverse aucun enfant d'un poids supérieur à 3 kg ne correspond à un taux de HPL inférieur à 4 mcg/ml.

Pour notre part, nous n'avons pas retrouvé une telle corrélation.

Malgré les réserves que soulève notre petit nombre d'observation, la détermination de l' HPL plasmatique se révèle comme un paramètre biologique intéressant dans la surveillance d'une hypotrophie foetale.

6) P L A C E N T A P R A E V I A

Nous avons effectué vingt deux dosages dans cinq cas de Placenta Praevia.

Le diagnostic nous a été confirmé par placentographie isotopique et surtout par echographie ultrasonique bi-dimensionnelle.

Trois femmes ont eu de trois à huit dosages. Dans deux cas, deux mesures seulement furent pratiquées.

Au cours de ces grossesses, un bilan de la vitalité foetale fut systématiquement effectué comprenant un dosage de l'estriol urinaire, la mesure du diamètre biparietal à l'echographie unidimensionnelle, et l'enregistrement du rythme cardiaque foetal au monitoring.

La première observation (Figure XVII) est celle d'un placenta praevia latéral qui s'est manifesté à la 21e semaine de gestation par des métrorragies importantes. Sept dosages ont pu être réalisés montrant une chute des valeurs d' HPL pendant la période hémorragique puis une ascension des taux de l'hormone après l'arrêt du saignement. L'accouchement spontané d'un enfant vivant de 2.300 grammes est intervenu à la 39e semaine de grossesse.

La deuxième observation (Figure XVII) concerne une première geste, première pare qui présenta une menace d'accouchement prématuré à la 32e semaine de gestation rapidement jugulée par un traitement par les betamimetiques. Mais l'importance des métrorragies nous fit suspecter une insertion vicieuse du placenta, diagnostic confirmé par l'echographie bidimensionnelle qui nous précisa l'existence d'un placenta praevia marginal. Les huit mesures d' HPL plasmatique effectuées à une semaine d'intervalle jusqu'au terme montrent des taux normaux de l'hormone avec légère baisse en fin de grossesse, au

HPL.
g. ml

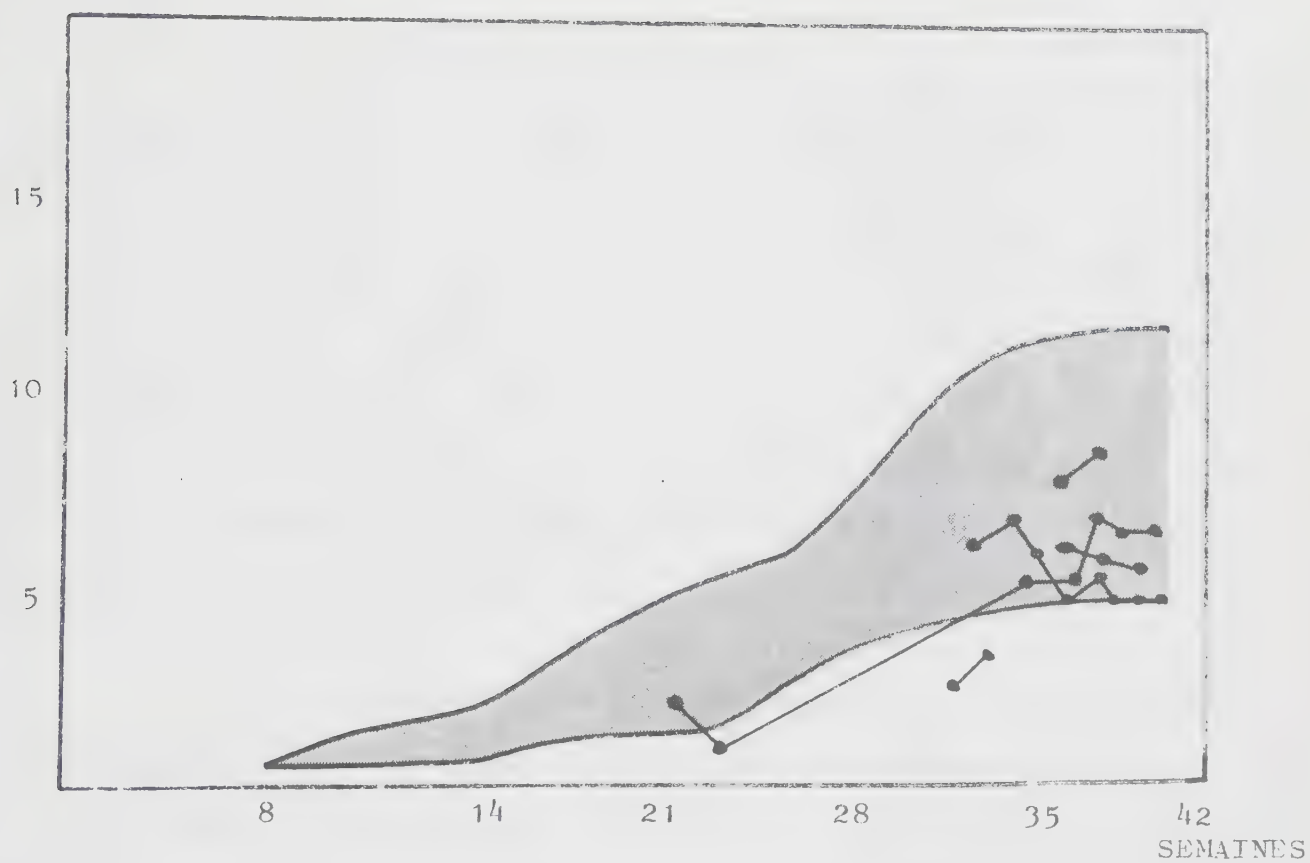


FIGURE XVII

TAUX DE HPL PLASMATIQUE DANS LES PLACENTAS PRAEVIAS.

niveau de la limite inférieure de la courbe de référence. Une césarienne fut décidée à la quarantième semaine de gestation avant le début du travail pour souffrance foetale (ralentissements tardifs du rythme au monitoring) permettant l'extraction d'un enfant de 2.730 grammes qui a nécessité une réanimation de courte durée.

La troisième observation (Figure XVII) est celle d'une primipare agée dont les manifestations hémorragiques d'un placenta praevia recouvrant (échographie à la 37e semaine) sont intervenues à la fin de la 36e semaine de gestation. Les trois dosages ont mis en évidence des valeurs normales d' HPL. La surveillance en milieu hospitalier comprenant en particulier un bilan de la vitalité foetale permit d'atteindre la trente huitième semaine, date à laquelle une césarienne fut pratiquée, favorisant l'extraction d'un enfant vivant et en bonne santé.

La quatrième observation (Figure XVII) concerne une troisième geste de 36 ans qui nous fut adressée pour métrorragie brutale à 35 semaines d'aménorrhée, évocatrice d'insertion vicieuse du placenta. L'échographie bidimensionnelle nous confirma le diagnostic de placenta praevia marginal postero droit. Jusqu'à la 37e semaine, les taux d' HPL et le bilan de la vitalité foetale se sont révélés satisfaisants. A partir de cette date, d'importantes contractions utérines sont apparues, entraînant une hémorragie profuse qui nous a conduit à poser l'indication d'une transfusion sanguine. Devant l'apparition de dips variables au monitoring, une épreuve toulousaine fut alors décidée, rapidement écourtée pour bradycardie foetale et rythme plat. Une césarienne segmentaire transversale fut rapidement pratiquée, permettant d'extraire un garçon de 3.650 grammes malheureusement mort, dont la réanimation fut vouée à l'échec.

La cinquième observation (Figure XVII) est celle d'une troisième geste seconde pare, que nous avons reçue en urgence à 31 semaines d'aménorrhée pour menace d'accouchement prématuré. L'injection de betamimétiques favorisa la disparition des contractions utérines ainsi que le tarissement du saignement. La localisation isotopique et l'échographie bidimensionnelle nous apportèrent la preuve de l'existence d'un placenta praevia lateral. Les deux titrages de l'HPL plasmatique ont montré des valeurs basses de l'hormone. Désirant se rapprocher de son domicile, elle fut transportée dans une clinique de la banlieue parisienne sous injection de betamimétiques. Actuellement nous n'avons aucune nouvelle de l'évolution de cette grossesse.

Au total les valeurs d'HPL plasmatique au cours de placenta praevia sont normales ou basses. Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par la plupart des auteurs (12-29).

Il semble y avoir un certain intérêt à doser l'HPL dans ce type de grossesse pathologique.

En cas de métrorragie, l'HPL baisse le plus souvent, témoignant d'une diminution de l'irrigation trophoblastique. Cette chute de l'hormone associée à un bilan de la vitalité foetale défavorable permettent de poser l'indication d'une interruption de grossesse si la viabilité du foetus est atteinte. Inversement, en cas d'arrêt des métrorragies, les taux croissent de nouveau et peuvent permettre de temporiser.

7) GROSSESSES PROLONGÉES

Nous avons réalisé douze dosages au cours de six grossesses dont le terme était dépassé de deux à quatre semaines.

Une de ces femmes n' a fait l'objet que d'un seul dosage. Les cinq autres ont été suivies par deux à trois dosages.

De ces six grossesses, quatre se sont terminées spontanément. Dans deux cas, l'interruption a été rendu nécessaire pour apparition de souffrance foetale.

Dans ce travail, n'ont été retenues comme grossesses prolongées que celles survenues chez des femmes régulièrement réglées avec des cycles inférieurs à trente jours et dont la date de fécondation était connue.

A partir de la 42e semaine de gestation, la surveillance de ces femmes toutes les quarante huit heures comportait en outre :

- mesure de la hauteur utérine,
- Amnioscopie - Frottis vaginaux,
- Dosage de l'estriol urinaire,
- Etude du rythme cardiaque foetal au monitoring.

De ces six enfants, un seul a présenté des signes de post-maturité, tous étaient vivants et présentaient un score d' APGAR supérieur à 7 à la naissance.

La dispersion des valeurs rappellent celles de la fin de la grossesse normale (Figure XVIII).

Que ce soit dans le cas de post maturité ou dans les deux observations de souffrance foetale, les taux d' HPL plasmatique étaient normaux.

PL
/ml

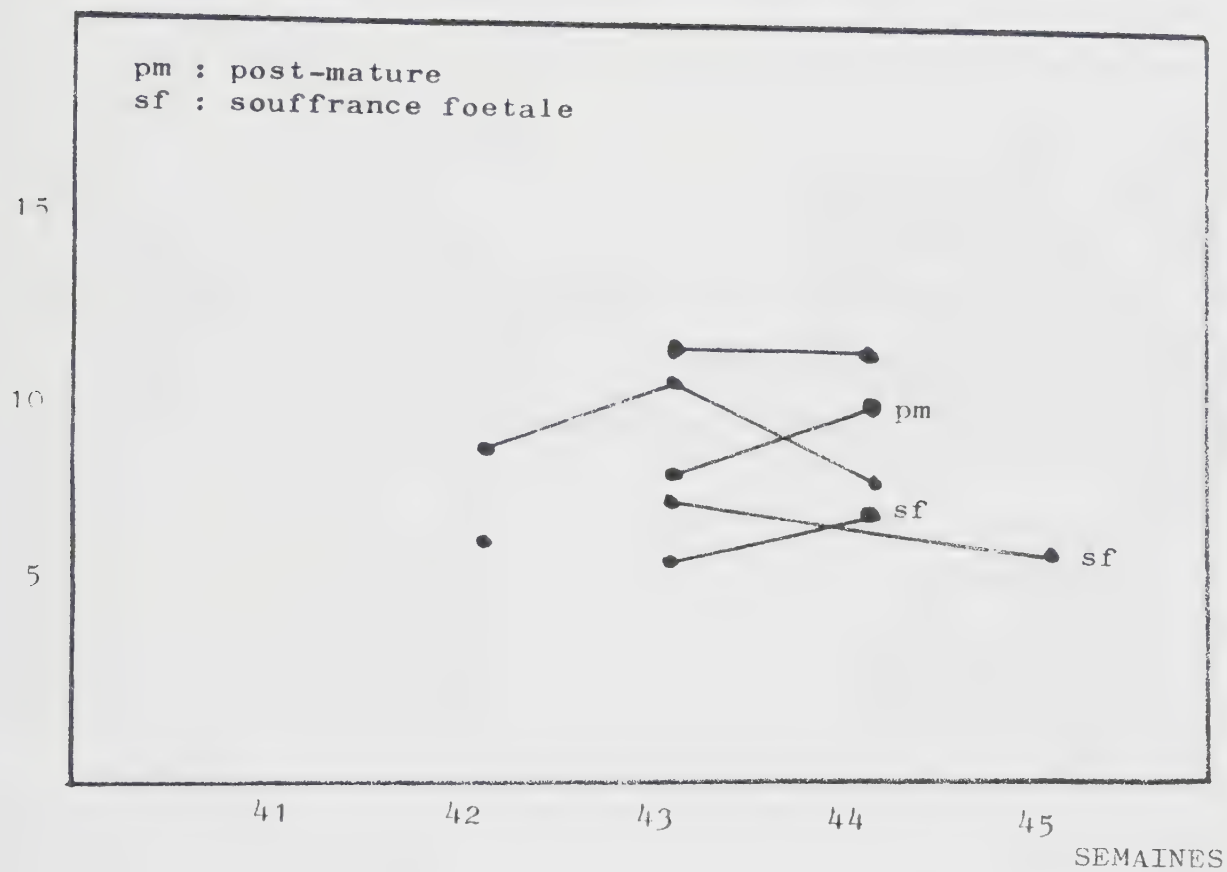


FIGURE XVIII

TAUX DE HPL PLASMATIQUE DANS LES GROSSESSES PROLONGEES

Nous n'avons donc pas retrouvé au cours de la prolongation de ces grossesses une diminution de la sécrétion de l'hormone comme l'avaient signalé SAXENA et COLL (66) et VARMA et COLL (84).

GENAZZANI et COLL (29) accordent même une valeur pronostique à la baisse de taux d' HPL dans les post-matures authentiques et les cas de souffrance foetale.

A la lumière de nos résultats, il ne semble pas que l'on puisse trouver grâce au dosage d' HPL plasmatique un critère suffisamment fidèle au dépistage d'une souffrance foetale dans les grossesses prolongées. Il est vrai que notre étude comportait un nombre restreint d'observations, ce qui en atténue la portée.

VII - C O N C L U S I O N

Depuis son isolement il y a une dizaine d'années, l'Hormone Lactogène Placentaire est devenue un paramètre biologique très employé dans la surveillance des grossesses, en tant que test d'appréciation de l'état placentaire.

Ce fait repose sur plusieurs notions physiologiques. L'importante production de cette hormone par le syncytiotrophoblaste, la rapidité de son métabolisme ainsi que son absence de variations nycthemerales sont actuellement bien établies. Son allure ascensionnelle rapide de la courbe de sécrétion au cours de la grossesse laisse penser que son taux plasmatique croît en même temps qu'augmente la masse placentaire... Mais les conclusions discordantes rapportées dans la littérature ne permettent pas d'affirmer l'existence d'une corrélation significative entre les valeurs d' HPL plasmatique et le poids placentaire. Les variations physiologiques importantes observées dans la grossesse normale et les conditions différentes dans la méthode de pesée du placenta en sont peut-être la cause.

Certaines complications survenant au cours de la grossesse peuvent imposer l'exploitation de paramètres fiables de la fonction foeto-placentaire. En conséquence, ont été mis au point de nombreux tests basés sur le dosage de substance d'origine foeto-placentaire parmi lesquelles se trouvent des hormones stéroïdes et des enzymes. Les résultats reflètent ainsi le fonctionnement du placenta et du fœtus simultanément.

L'idéal serait de séparer dans l'unité foeto-placentaire un index fiable de la fonction placentaire (qui semble être l'HPL)

et un facteur de surveillance foetale (estriolurie par exemple)... Mais, malgré leur origine différente, ces deux paramètres biologiques évoluent rarement dans des directions différentes (la corrélation à terme entre estriolurie et HPL est d'ailleurs très significative).

Il est couramment admis que l'hormone lactogène placentaire représente essentiellement un indice excellent de la vitalité placentaire ou plus exactement de l'étendue de la surface trophoblastique fonctionnelle. Elle est de plus considérée comme l'un des facteurs (mais non le seul) de la vitalité foetale, sans en représenter le reflet fidèle ...

En effet, le taux d' HPL correspond avec le degré de souffrance foetale, à condition que cette souffrance soit d'origine placentaire. Il n'en est rien si la souffrance foetale est d'origine strictement foetale ou d'origine funiculaire (circulaire du cordon par exemple).

À partir des résultats obtenus lors des différents états pathologiques de la gestation, au cours desquels nous avons effectués une étude systématique de la valeur d' HPL plasmatique, nous pouvons dégager un certain nombre de faits.

Le dosage d' HPL plasmatique maternel s'est avéré très intéressant dans la menace d'interruption de grossesse, dans le placenta praevia, dans l'hypotrophie foetale et surtout dans la toxémie gravidique, en particulier hypertensive où il trouve son indication majeure... Au cours de ces grossesses à "haut risque", l'insuffisance fonctionnelle placentaire s'est traduite par une diminution des taux de l'hormone.

Il est de faible intérêt lors des grossesses diabétiques (sauf si ces dernières se compliquent d'hypertension artérielle ma-

ternelle), même si les modifications "diabétogènes" de la grossesse sont vraisemblablement à mettre sur le compte de l' HPL.

Dans chacune de ces situations, plus qu'un résultat isolé, c'est l'allure générale régulière ou accidentée de la courbe de sécrétion obtenue par des dosages répétés qui nous a permis de dégager un pronostic.

Enfin, nos chiffres ne nous permettent pas de conclure formellement sur sa valeur pronostique dans les grossesses gémellaires et les termes dépassés.

Il faut rappeler que la technique de dosage de l' HPL plasmatique préconisée par le RADIO CHEMICAL CENTRE nous a donné entière satisfaction tant sur le plan de la reproductibilité, que sur la réalisation du dosage, simple et rapide (2 à 3 heures).

Cependant le titrage de l' HPL plasmatique, utilisé seul, n'offre pas d'intérêt supérieur à celui des autres paramètres dont nous disposons actuellement. Il doit au contraire s'intégrer dans l'ensemble des moyens de surveillance des grossesses menacées. L'association, lors des différentes séquences de la gestation, de dosages hormonaux (estriol, HPL par exemple) et d'explorations échotomographiques devrait faire partie des examens de routine de la grossesse ... Cela permettrait d'éviter les "surprises obstétricales" !!

Mais bien des inconnues subsistent encore dans la physiologie de l' HPL et sur son rôle exact joué au cours de la grossesse. L'avenir nous dira si l' HPL apparaît comme le "chien de garde" de la souffrance foetale, ou s'il ne s'agit que d'une hormone placentaire de croissance d'intérêt secondaire.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AJABOR L.N., YEN S.S.C.

Effects of sustained hyperglycemia on the levels of human chorionic somatomammotropin in mid pregnancy.

Amer. J. obst. Gyn., 1972, 112, n° 7, 908-911.

- 2 - AJOJ S., EDELHOC H.

The molecular properties of HCS.

J. of Biological chemistry, 1971, 246, 5047.

- 3 - BECK J.S., GORDON R.H., DONALD O. and MELVIN J.M.O.

Characterization of antisera to a growth hormone like placental antigen (human placental lactogen) immunofluorescence studies with there sera an normal and pathological syncytiotrophoblast.

J. PATH, 1969, 7, 545-555.

- 4 - BECK P., PARKER M.L. and DAUGHADAY W.H.

Radio-immunologic measurement of placental lactogen in plasma by a double antibody method during normal and diabetic pregnancies.

J. Clin. Endocr. 1965, 25, 1457-1462.

- 5 - BECK P. and DAUGHADAY W.H.

Human placental lactogen : studies of its acute metabolic effect and disposition in normal man.

J. Clin. Invest. 1967, 46, 103-110.

- 6 - BEWLEY T.A., DIXON J.S. and LI C.H.

Sequence comparison of human pituitary growth hormone, human chorionic somatomammotropin and ovine pituitary growth and lactogenic hormones.

Int. J. Peptide Protein Res. 1972, 4, 281-287.

- 7 - BRUCE D., WEINTROB and SAUL W. ROSEN.
Ectopic production of human chorionic somatotropin by non trophoblastics cancers.
J. Clin. Endocr. 1971, 32 , 94.
- 8 - CATT. K.J., MOFFAT B. and NIALH H.D.
Human growth hormone and placental lactogen structural similitary.
Science, 1967, 157, 321.
- 9 - CEDARD L.
Propriétés physiologiques et intérêt du dosage de l'hormone lactogène placentaire.
Actualités gynécologiques, 5e série, Masson, 1974, 89-94.
- 10 - CHASTE F.
Contribution à l'étude de l'hormone chorionique somatomammotrophique humaine au cours des grossesses normales et pathologiques.
Thèse - REIMS - MAI 1973.
- 11 - COHEN M., GRUMBACH M.M. and KAPLAN S.L.
Preparation of human chorionic growth hormone prolactin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.), 1964 , 117, 438.
- 12 - COHEN M., HAOUR F., BERTRAND J. et DUMONT M.
L'hormone chorionique somatomammotrophique.
Cahiers Médicaux lyonnais, 1970, 46, 2801-2820.
- 13 - COHEN M., DUMONT M., BERTRAND J.
Les grossesses à risque élevé. Valeur pronostique et limites du dosage plasmatique de la somatomammotrophine chorionique humaine (HCS).
J. Gyn. obst. Biol. Reprod. 1972, 1 , 697-713.

- 14 - COHEN M., HAOUR F., DUMONT M. and BERTRAND J.
Prognostic value of human chorionic somatomammotropin plasma levels in diabetic patients.
Amer. J. Obst. Gyn. 1973, 115, 202-210.
- 15 - COPPEDGE R.L. and SEGALOFF A.
Urinary prolactin excretion in man.
J. Clin. End. Metab. 1951, 11, 465-476.
- 16 - CURCHOD A., AUBERT M.L., STAUFFER R., et FELBER J.P.
Hormone placentaire de croissance dans les grossesses normales et pathologiques.
J. Gyn. Obst. Biol. Reproduction. 1973, 2, 367-380.
- 17 - EL TOMI R.E., CRYSTLE C.D. and STEVEN V.C.
Effects of immunization with human placental lactogen on reproduction in female rabbits.
Amer. J. Obst. Gynec. 1971, 109, 74-77.
- 18 - ERHARDT K.
Ueber das laktationshormon des hylophysenvorderlappens.
Münch. Med. wschr 1936, 83, 1163-1164.
- 19 - FLORINI J.R., TONELLI G., BREUER C.B., COPPOLA J., RINGLER L. and BELL P.H.
Characterization and biological effects of purified placental protein (human).
Endocrinology. 1966, 79, 692-708.
- 20 - FORSYTH I.A.
Prolactin and placental lactogen.
In hormones in blood, 1967, 2e édit. 233.
Editors : GRAY C.H. and BACHARACH A.L.
Academic Press NEW YORK (N.Y.).

21 - FRANCHIMONT P.

Présence d'une hormone de croissance dans le placenta.
Ann. Endocr. 1965, 26, 346.

22 - FRANTZ A.G., RABKIN M.T., FRIESEN H.

Human placental lactogen in choriocarcinoma of the male,
Measurement by radioimmunoassay.
J. Clin. Endocr. Metab. 1965, 25, 1136-1139.

23 - FRIESEN H.

Purification of a placental factor with immunological and
chemical similitary to human growth hormone.
Endocrinology, 1965, 76, 369-381.

24 - FRIESEN H.

Biosynthesis of placental protein and placental lactogen.
Endocrinology, 1968, 83, 744-753.

25 - FRIESEN H., BELANGER C., GUYDA H., and HWANG P.

The synthesis and secretion of placental lactogen and pitui-
tary prolactin,
In WOLSTENHOLME G.E.W. and KNIGHTS
Lactogenic hormones - Churchill Livingstone
EDIMBURGH and LONDON 1972, 83-103.

26 - FUKUSHIMA M.

Studies on somatotropin hormon secretion in gynecology and
obstetrics.
Tonoku. J. Exp. Med. 1961, 74, 161.

27 - GASPARD U., HENDRICK J.C., REUTER A.M. et FRANCHIMONT P.

Dosage radioimmunologique de l'hormone chorionique somato-
mammothrophique par les immuno-absorbants anticorps.
Ann. Biol. Chim. 1973, 31, 447-454.

- 28 - GENAZANNI A.R., AUBERT M.L., CASOLI M., FIORETTI P., FELBER J.P.
 Use of human placental lactogen radioimmunoassay to predict outcome in cases of threatened abortion.
 The Lancet 1969, 2, 7635, 1385-1387.
- 29 - GENAZANNI A.R., COCOLA F., CASOLI M., MELLO G., SCARELLI G., NERI P. and FIORETTI P.
 Human chorionic somatomammotropin radioimmunoassay in evolution of placental function.
 J. of obst. and Gyn. of the Brit. Cmwelth., 1971, 78, 577-589.
- 30 - GIROD C. et CZYBA J.C.
 Cours sur la biologie de la reproduction
 SIMEP 1969, Fascicule II, 110-112.
- 31 - GREENWOOD F.C., HUNTER W.M. and GLOVER J.S.
 The preparation of I 131 labelled human growth hormon of high specific radioactivity.
 Biochemical J. 1963, 89, 114.
- 32 - GRUMBACH M.M., KAPLAN S.L.
 On the placental origin and purification of chorionic "Growth hormone Prolactin" and its immunoassay in pregnancy.
 Trans. N.Y. ACAD. SCI. 1964, 27, 167-188.
- 33 - GRUMBACH M.M., KAPLAN S.L., SCIARRA J.J. and BURR J.M.
 Chorionic growth hormon (CGP) : secretion, disposition biologic activity in man and postulated function as the growth hormon of the second half of pregnancy.
 Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 501-508.
- 34 - GRUMBACH M.M., KAPLAN S.L. and VINICK A.
 HCS physiology in methods in investigative and diagnostic endocrinology.
 Volume 2 B : Peptide hormones.
 Edit. BERSON S.A. and YALOW - AMSTERDAM 1973, 797-819.

35 - GUDSON J.P.

Improved haemagglutination - inhibition assay : clinical application to measurement of human placental lactogen.
Obst. Gyn. 1969, 33, 397.

36 - HAOUR F., COHEN M., BERTRAND J.

Radioimmunoassay of human chorionic somatomammotropin plasma levels in normal and abnormal pregnancies.
Rev. En. Etud. Clin. Biol. 1971, XVI, 124.

37 - IKONICOFF de L.K. and LEDARD L.

Localization of human chorionic gonadotrophic and somatomammotrophic hormones by the peroxydase immuno-histoenzymological method in villi and amniotic epithelium of human placenta (from six week's to term).
Amer. J. obst. Gyn. 1973, 116, 8 - 1124-1132.

38 - ITO Y. and HIGASHI K.

Studies on the prolactin like substance in human placenta.
II Endocr. Jap. 1961, 8, 279.

39 - JEPSON J.H., FRIESEN H.G.

The mechanism of action of human placental lactogen on erythropoiesis.
Brith. J. Haematol. 1968, 15, 465-471.

40 - JOSIMOVICH J.B. and MAC LAREN J.A.

Presence in the human placenta and term serum of highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormon.
Endocrinology, 1962, 71, 209.

41 - JOSIMOVICH J.B., ATWOOD B.L. and GOSS D.A.

Luteotrophic, immunologic and electrophoretic properties of human placental lactogen.
Endocrinology, 1963, 73, 410.

42 - JOSIMOVICH J.B.

Potentialiation of somatotrophic and diabetogenic effects of growth hormone by human placental lactogen.
Endocrinology 1966 , 78, 707.

43 - JOSIMOVICH J.B.

The human placental lactogen.
Clinical Endocrinology, 1968, 48, 658-664.

44 - JOSIMOVICH J.B., KOSOR B. BOCCELLA L., MINTZ D.H. and HUTCHINSON D.L.

Placental lactogen in maternal serum as an index of fetal death.
Obst. Gyn. 1970, 36, 244.

45 - KAPLAN S.L. and GRUMBACH M.M.

Studies of a human and simian placental hormone with growth hormon like and prolactin like activities.
J. Clin. Endocr. Metab. 1964, 24, 80-100.

46 - KAPLAN S.L. and GRUMBACH M.M.

Serum chorionic "growth hormon prolactin" and serum pituitary growth hormon in mother and foetus at term.
J. Clin. End. 1965, 25, 1370.

47 - KAPLAN S.L., GURPIDE E., SCIARRA J.S. and GRUMBACH M.M.

Metabolic clearance rate and production rate of chorionic growth hormon prolactin in late pregnancy.
J. Clin. End. 1969, 29, 1414-1419.

48 - KELLER P.J., GERBER C., and GREUD H.

Metabolic characterization of protein hormon of the human placenta.
Acta. Endocrinologica 1971, Suppl. 155, 85.

- 49 - LEBECH P.E. and BORGAARD B.

Serum levels of human chorionic somatomammotropin (HCS) in normal and abnormal pregnancies.

Acta. Endocrinologica 1974, 75, 182, 35-44.

- 50 - LEROY B. et LEFORT F.

A propos du poids et de la taille des nouveaux-nés à la naissance.

Revue Fr. Gyn. Obst. 1971, 66, 391-396.

- 51 - LETCHWORTH A.T., BOARDMAN R.J., BRISTOW C., LANDON J. and CHARD T.

A rapid semi automated method for the measurement of human chorionic somatomammotropin. The normal range in the third trimester and its relation to fetal weight.

J. Obst. Gyn. Brith. Cwlth. 1971, 78, 542-548.

- 52 - LI C.H., GRUMBACH M.M., KAPLAN S.L. and AL

Human chorionic somatomammotropin (HCS) : proposed terminology for designation of a placental hormone.

Experientia 1968, 24, 118.

- 53 - LI C.H.

On the characterization of human chorionic somatomammotropin. Ann. Sclavo. 1970, 12, 651.

- 54 - LI C.H.

Recent knowledge of the chemistry of lactogenic hormone. In WOLSTENHOLME G.E.W. and KNIGHTS - Lactogenic hormone Churchill Wingstone, EDIMBURGH and LONDON 1972 , 7-26.

- 55 - LINDBERG B.S. and NILLSSON A.

Variation in maternal plasma levels of human placental lactogen (HPL) in normal pregnancy and labour.

J. of Obst. and Gyn. of the Brith. Cwlth. 1973, 80, 619-626.

56 - MELCHERT F.

Human chorionic somatomammotropin (HCS) in der normalen
Früschwangerschaft und ber drohendem Abort.
Geburtsh. U. Frauenheilk. 1974 , 34, 515-519.

57 - MILLET D.

L'hormone chorionique somatomammotrophique.
Monographie Sandoz PARIS 1971.

58 - NIALL H.D., HOGAN M.L., SAUER R., ROSENBLUM L.Y. and GREENWOOD FC

Sequences of pituitary and placental lactogenic and growth
hormones : Evolution from a primordial peptide by gene redu-
plication.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1971, 68, 806-809.

59 - NIVEN P.A.R., LANDON J. and CHARD T.

Placental lactogen levels as guide to out come of threatened
abortion.
Brith. Med. Journal 1972, 5830, 799-801.

60 - RINGLER I.

The biological characterization of purified placental protein
in pharmacology of hormonal polypeptids and proteins.
Back, Martini et Podetti, Edit. NEW YORK, Vol. 2 1968.

61 - ROGER M., SOLDAT M.C., TRIBONDEAU E., MOREIRA M.M., SCHOLLER R.

La détermination répétée du taux de la somatomammotrophique
chorionique au cours de la grossesse.
Application à la surveillance des grossesses à risque élevé.
In SCHOLLER - Surveillance hormonale de la grossesse.
SEPE PARIS 1974 , 325-341.

62 - SAMAAAN N., YEN S.C.C., RIESEN H. and PEARSON O.H.

Serum placental lactogen levels during pregnancy and in tro-
phoblastic disease.
J. Clin. End. 1966, 26, 1303.

- 63 - SAMAAAN N., YEN S.S.C., GONZALES D. and PEARSON O.H.
Metabolic effects of placental lactogen in man.
J. Endocr. 1968, 28, 485-491.
- 64 - SAMAAAN N., GOPLERUD C.P. and BRADBURY J.T.
Effects of arginine infusion on plasma levels of growth
hormon, insulin and glucose during pregnancy and the puer-
perism.
Amer. J. Obst. Gyn. 1970, 107, 1002-1007.
- 65 - SAXENA B.N., REPETOFF S., GOLDSTEIN D., EMERSON J.K. and
SELENKOW H.A.
A rapid radioimmunoassay for human placental lactogen.
Application to normal and pathologic pregnancies.
Amer. J. Obst. 1968, 101, 874-885.
- 66 - SAXENA B.N., EMERSON J.K. and SELENKOW H.A.
Serum placental lactogen (HPL) levels as an index of pla-
cental function.
New. Engl. J. Med. 1969, 281, 225-231.
- 67 - SCIARRA J.J., KAPLAN S.L. and GRUMBACH M.M.
Localization of anti growth hormon serum with in the human
placenta : evidence for a human chorionic growth hormon
prolactin.
Nature , 1963, 199, 1005.
- 68 - SCIARRA J.J., SHERWOOD L.M., VARMA A.A., LINDBERG W.B.
Human placental lactogen and placental weight.
Amer. J. Obst. and Gyn. 1968, 101, 413-416.
- 69 - SELENKOW H.A., SAXENA B.N., DANA C.L., EMERSON N.
Measurement and pathophysiologic significance of human
placental lactogen.
Foeto-Placental unit.
PECILE and FINZI - Edit. AMSTERDAM - 1969, 183, 340.

70 - SHERWOOD L.M.

Similarities in the chemical structure of human placental lactogen and pituitary growth hormone.

Proc. Nat. Acad. Sci. 1967, 58, 2307-2314.

71 - SHERWOOD L.M., HANDWERGER, MAC LAURIN W.D., LANNER M.

Amino-acid sequence of human placental lactogen.

Nat. New. Biol. 1971, 233, 59-61.

72 - SIEBERT W., MEITINGER C. VOGT W. SANDEL P.

Serum HPL bei intrauteriner wachstrumsretardierung während der Spätschwangerschaft.

GEBURTSCH. U. FRAUENHEILK. 1974, 34, 520-524.

73 - SINGER W., DESJARDINS P. and FRIESEN H.G.

Human placental lactogen an index of placental function.

Obst. and Gyn. 1970, 36, 222.

74 - SPELLACY W.N., CARLSON K.L., BIRK S.A.

Dynamics of human placental lactogen.

Amer. J. Obst. Gyn. 1966, 96, 1164-1173.

75 - SPELLACY W.N., and BUHI W.L.

Pituitary growth hormon placental lactogen levels measured in normal term pregnancy and at the early and late post partum periods.

Amer. J. Obst. Gyn. 1969, 105, 888-896.

76 - SPELLACY W.N., BUHI W.C., SCHRAM J.D., BIRK S.A. and MAC REARY S.A.

Control of human chorionic somatomammotropin levels during pregnancy.

Obst. Gyn. 1971, 37, 567-573.

- 77 - SPELLACY W.N., TEOH E.S., BUHI W.C., BIRK S.A. and
MAC REARY S.A.

Value of human chorionic somatomammotropin in managing
high risk pregnancies.

Amer. J. Obst. Gyn. 1971, 109, 588-598.

- 78 - SPELLACY W.N.

Human placental lactogen : a laboratory aid in the obstet-
rical management of complicated pregnancies.

In SCHOLLER R. - Surveillance hormonale de la grossesse
SEPE PARIS 1974 , 349-362.

- 79 - SPONA J. and JANISCH H.

Serum placental lactogen (HPL) as index of placental
function.

Act. Endocr. 1971, 68, 401-412.

- 80 - TEOH E.S., SPELLACY W.N. and BUHI W.C.

Human chorionic somatomammotropin (HCS) : a new index of
placental function.

J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth. 1971, 78, 673-685.

- 81 - TYSON J.E., BARNES A.C., MERIMEE T.J. and MAC KUSICK V.A.

Isolated growth hormone deficiency : studies pregnancies.

J. Clin. End. 1970, 31, 147-152.

- 82 - URSELL W., BRUDENELL M., CHARD T.

Placental lactogen levels in diabetic pregnancies.

Br. Med. Journal. 1973, 2, 80-82.

- 83 - VARMA S.K., VARMA K., SELENKOW H.A. and EMERSON K.E.

Measurement of human placental lactogen by microcomple-
ment fixation. Comparison with radioimmunoassay.

Amer. J. Obst. Gyn. 1970, 107, 472-476.

- 84 - VARMA K., DRISCOLL S.G., EMERSON K. and SELENKOW H.A.

Chemical and pathologic evaluation of serum immunoreactive human placental lactogen (IR-HPL) in abnormal pregnancy.

Obst. Gyn. 1971, 28, 487.

- 85 - WIESE J., MOLSTED-PEDERSEN L. and LEBECH P.E.

Human chorionic somatomammotropin in diabetic pregnancies.

Act. Endocr. 1974, 75, Suppl. 182, 44-51.

- 86 - YLIKORKALA O.

Maternal serum levels in normal and complicated pregnancy as an index of placental function.

Act. Obst. Gyn. Scand. 1973, 26.

"Par délibération de son conseil en date du 10 novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en
date du 14 décembre 1973

Le Président de l'Université de CAEN,

